

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-480-485

Хондропротективная терапия остеоартрита: дань традиции или доказанная необходимость?

И.В. Егоров

АНО «ИИСТ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение не только клеточных, но и молекулярных особенностей остеоартрита (ОА) показывает, что, хотя ключевым признаком заболевания является прогрессирующая потеря хряща, сегодня оно рассматривается как спектр состояний, обуславливающих поражение всех тканей суставов. В основе болезни лежат особые тканевые механизмы: некоторые из них уникальны для отдельной ткани, а некоторые — общие для многих тканей и суставов. Недавние исследования позволили определить отдельные подтипы ОА в зависимости от того, патологическими изменениями какой именно ткани преимущественно обусловлено его развитие: костной ткани, суставного хряща, воспалением или изменениями синовиальной оболочки. Поэтому и хондропротекция требует целостного подхода, стратификации групп пациентов и достижения соответствующих им конечных целей. С учетом терапевтического опыта прошлого (в том числе и неудачного) необходима разработка лекарств с использованием современных технологий и новейших знаний. Главной целью хондропротекции является предоставление правильного лечения нужному пациенту в нужное время. Несмотря на обилие новых технологий и фармакологических разработок, в качестве предпочтительного лечения на начальной стадии ОА европейские эксперты по-прежнему рекомендуют сочетание хондроитина сульфата и глюкозамина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хондропротекция, остеоартрит, стратегия лечения, разработка лекарств, хондроитин сульфат, глюкозамин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Егоров И.В. Хондропротективная терапия остеоартрита: дань традиции или доказанная необходимость? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):480–485. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-480-485.

Chondroprotective therapy of osteoarthritis: a tribute to tradition or a proven necessity?

I.V. Egorov

Institute of Integrative Family Therapy, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The study of cellular and molecular patterns of osteoarthritis (OA) shows that, since the key sign of the disease is progressive cartilage loss, today it is considered as a spectrum of conditions affecting all joint tissues. The disease is based on special tissue mechanisms: some of them are unique to a single tissue, and some are common to several tissues and joints. Recent studies allowed to identify individual subtypes of OA, depending on the development of pathological changes in certain tissue: bone tissue, articular cartilage, inflammation or changes in the synovial membrane. Therefore, chondroprotection requires a holistic approach, stratification of patient groups and achievement of their respective final goals. Given the past therapeutic experience (including unsuccessful), it is necessary to develop medicinal products using modern technologies and the latest knowledge. The main aim of chondroprotection is to provide the suitable treatment to the appropriate patient at the right time. Despite the abundance of new technologies and pharmacological developments, European experts still recommend a combination of chondroitin sulfate and glucosamine as the treatment of choice at the initial stage of OA.

KEYWORDS: chondroprotection, osteoarthritis, treatment tactics, development of medicinal products, chondroitin sulfate, glucosamine.

FOR CITATION: Egorov I.V. Chondroprotective therapy of osteoarthritis: a tribute to tradition or a proven necessity? Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):480–485 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-480-485.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — очень распространенное заболевание, которое часто становится причиной инвалидизации. Так, только в США ОА страдает 30,8 млн человек [1]. Впервые процесс разрушения суставного хряща при ОА в общих чертах описал Джованни Батиста Морганьи в 1741 г. [2]. На сегодняшний день ключевым методом диагностики ОА остается рентгенологическое измерение степени потери хрящевой ткани [3]. Следовательно, именно хондропротекция остается в фокусе внимания при назначении лечения пациентам с ОА.

Действие хондропротективных препаратов (ХП) обычно нацелено на структурные изменения, характерные для этого заболевания: они ингибируют факторы разрушения хряща или стимулируют продукцию хрящевой ткани; эти эффекты могут сопровождаться влиянием на клинические симптомы или не сопровождаться. На ведение пациентов с ОА в рамках системы здравоохранения в США ежегодно уходит около 81 млрд долларов [4], для России соответствующие данные не представлены. Однако эффективных средств для предотвращения связанных с ОА поражений до сих пор не найдено. Поэтому значи-

тельная часть этих расходов приходится на приобретение лекарственных средств, влияющих на боль, а не на структурные изменения сустава. По мере постоянного прогрессирования ОА эндопротезирование суставов становится единственным достаточно результативным методом лечения. Однако замена сустава ни в коем случае не может считаться панацеей.

В течение длительного времени ОА рассматривали как структурное заболевание износа. Ключевыми симптомами ОА являются боль и нестабильность сустава. При рентгенографии определяется сужение суставной щели, признанное основным клиническим признаком заболевания. Наряду с деградацией хряща происходит формирование остеофитов и ремоделирование костной ткани, что приводит к поражению костного мозга и остеосклерозу [5]. Для ОА также типичны синовит, поражение менисков и изменение уровней воспалительных медиаторов в синовиальной жидкости. В настоящее время ОА все чаще рассматривают как системное заболевание всех суставов [6], однако характер вовлечения тканей в патологический процесс при ОА остается не в полной мере объяснимым, и хрящ может являться не единственным местом, в котором запускаются патологические процессы, характерные для ОА.

Хондропротекция предлагает профилактические стратегии, которые могут замедлить прогрессирование структурного заболевания суставов и утрату их функции, а также снизить выраженность болевого синдрома путем воздействия на сигнальные пути воспаления. Однако для успеха таких стратегий требуется целостный рациональный подход, обеспечивающий целенаправленное воздействие на патофизиологию ОА на уровне всех тканей сустава.

«СТАРЫЕ» И НОВЕЙШИЕ МИШЕНИ ХОНДРОПРОТЕКЦИИ

В последнее десятилетие сохраняется запрос на создание эффективных ХП. Последние клинические исследования нацелены на изучение лекарственных средств, оказывающих целевое воздействие на воспалительные цитокины, сигнальные медиаторы, процессы клеточного старения и боль. Впрочем, далеко не всегда результаты этих исследований положительны. Так, в ходе недавних клинических исследований моноклональные антитела к провоспалительным медиаторам, таким как интерлейкин (ИЛ) 1 и фактор некроза опухоли, обнаружили свою неэффективность при ОА. Предварительный анализ результатов недавнего исследования CANTOS показал, что препарат на основе антител к ИЛ-1 не способствовал снижению частоты оперативных вмешательств по эндопротезированию суставов у пациентов с наличием в анамнезе инфаркта миокарда [7]. В обзоре [8] авторами была высказана гипотеза о том, что ингибирование ИЛ-1 может оказаться неэффективным на поздних стадиях ОА; пациенты с заболеванием на ранних стадиях или сопутствующей патологией, связанной с системным воспалением, могут в большей степени отвечать на такое лечение.

Процесс старения является еще одной очевидной мишенью при ОА и других возрастных заболеваниях. Стареющие клетки становятся устойчивыми к апоптозу и секретируют воспалительные и катаболические медиаторы, включая ИЛ-1, -6 и матриксную металлопротеиназу-3. На экспериментальных моделях ОА у мышей было показано, что ста-

рые клетки накапливаются в синовиальной и хрящевой ткани. Результаты клинического исследования I фазы показали, что низкомолекулярное вещество UBX0101 уменьшало боль в суставах и улучшало функцию у пациентов с ОА при удовлетворительной безопасности и переносимости, однако клинические исследования II фазы не подтвердили свойства UBX0101 при ОА [9].

Кроме того, особое внимание уделяется изучению возможности расширения целевого назначения пациентам с ОА уже известных лекарственных средств (например, препаратов, которые сегодня применяются при остеопорозе). Эти препараты могут потенциально использоваться и при определенных подтипах ОА, поскольку остеопороз и ОА имеют общие черты в плане вовлечения в патологический процесс костной ткани [10]. Хотя такое репозиционирование препаратов для лечения остеопороза демонстрирует обнадеживающие результаты при доклиническом тестировании на моделях ОА, клинические исследования при ОА на поздних стадиях (такие как многочисленные исследования III фазы оценки кальцитонина) пока не показали очевидных преимуществ [11].

Галканезумаб — моноклональное антитело против пептида, кодируемого геном кальцитонина, также выявило свою неэффективность в ходе исследования II фазы, поскольку не уменьшало выраженность признаков или симптомов ОА коленного сустава [12].

Многие годы в качестве базисной терапии ОА используют симптом-модифицирующие медленнодействующие препараты (SYSADOA), в частности хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА), являющиеся природными экстрактивными соединениями [13, 14]. Именно они рекомендованы в алгоритме Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) в качестве предпочтительного лечения на начальной стадии ОА коленного и тазобедренного суставов, суставов кисти [15–17].

В нескольких клинических исследованиях сообщалось об эффективности ХС и ГА в замедлении повреждения суставов, уменьшении боли и улучшении подвижности суставов у пациентов с ОА [18]. В отличие от НПВП, препараты ХС и/или ГА способны задерживать прогрессирование патологических процессов и даже обращать вспять морфологические изменения в структуре сустава [19].

Также продолжают активные исследования хирургических стратегий и клеточной терапии.

СТРАТИФИКАЦИЯ — УТОЧНЕНИЕ И ДЕТАЛИЗАЦИЯ ПОДТИПОВ ОА

Анализ литературы показал, что в дизайне даже самых современных клинических и лабораторных исследований разные подтипы заболевания, к сожалению, не рассматриваются.

Важность стратификации болезни наилучшим образом продемонстрирована в онкологии, где использование молекулярной информации для прогнозирования течения и выбора оптимальной терапевтической стратегии стало первым шагом к персонализированной терапии [20]. Чтобы использовать такой подход к хондропротекции при ОА, следует рассмотреть ключевые характеристики, по которым можно стратифицировать пациентов.

Клинические фенотипы

Первым шагом к классификации ОА является определение характеристик пораженных суставов. Есть несколько исследований, в которых были обнаружены паттерны ответа на хондропротективную терапию. У лиц с выраженной потерей хряща снижена вероятность уменьшения боли после внутрисуставной инъекции стероидов [21]. Ранелат стронция оказался более эффективным в качестве ХП, если экстррузия мениска сочеталась с поражением костного вещества. Между тем торможение потери хряща на фоне применения ранелата стронция было более эффективным у пациентов с сочетанием экстррузии мениска и поражений костного вещества, чем у лиц только с экстррузией мениска [22]. Остеофиты и синовит также могут выступать предикторами скорости структурного прогрессирования [23], влияя как на прогноз, так и на стратегию хондропротективной терапии. Потенциальные предикторы структурного прогрессирования включают боль, скованность, поражение костного мозга [24].

Факторы риска

Факторы риска ОА (включая возраст, пол и травмы) могут указывать на основополагающий механизм развития заболевания. Возраст ассоциируется с воспалением и процессами старения тканей и выступает предиктором уменьшения болевого синдрома после внутрисуставного введения кортикостероидов у пациентов с ОА коленного сустава [25]. Механизмы, лежащие в основе формирования боли, отличаются у женщин и мужчин; как следствие, пол может выступать тем фактором, который модулирует механизмы поражения хрящевой ткани. Молодые мужчины реже нуждаются в эндопротезировании суставов [26], а гендерные различия вносят свой вклад в развитие и тяжесть течения ОА [27]. Хотя влияние факторов риска ОА на эффективность фармакологической хондропротекции изучалось лишь в незначительном количестве исследований, есть доказательства того, что прогресс ОА замедляется у женщин в постменопаузальном возрасте, получающих заместительную гормональную терапию [28, 29]. Сопутствующие заболевания (включая ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром) являются дополнительными факторами развития ОА с клинически связанными состояниями (например, гиперхолестеринемией), которые ассоциируются с генерализованным ОА [30]. Образ жизни, рацион питания и изменения микробиома также могут влиять на дебют и прогрессирование ОА [31].

Нагрузки на сустав и травмы оказывают достоверное влияние на развитие ОА. Как ни удивительно, но медленная скорость ходьбы ассоциирована с большим риском поражения хрящевой ткани у пациентов с ОА коленного сустава [32]. Спортивные травмы колена достоверно увеличивают вероятность эндопротезирования коленного сустава [33]. Эти факторы оказывают значительное влияние на потребности в терапевтической хондропротекции, определяя ту группу пациентов, в которой следует проводить приоритетные исследования по оценке ХП [34].

Между тем факторы риска сами по себе, хотя и важны для клинической манифестации ОА, не являются адекватными инструментами для надежного прогнозирования развития и течения этого заболевания. Ключевым

преимуществом стратификации пациентов с ОА на основе имеющихся клинических факторов (боль, функциональные тесты, результаты визуализирующих исследований) является доступность этих данных: для их выявления не нужно проводить инвазивные исследования, они легко обнаруживаются клинически.

Рассматривая сроки начала применения ХП и идентификацию механизмов заболевания, следует отметить, что пациенты часто не обращаются в клиники за помощью, пока у них не сформируется поздняя стадия заболевания с болевым синдромом и существенным нарушением функции. Действительно, структурные изменения при ОА не всегда коррелируют друг с другом или с симптомами. Пациенты могут страдать от выраженного болевого синдрома при наличии только ограниченных рентгенологических признаков ОА или иметь позднюю рентгенологическую стадию заболевания при слабовыраженном болевом синдроме. Однако может возникать перекрест между поражением хряща и болью; при этом некоторые стратегии анальгезии (например, применение кортикостероидов) могут прямым или косвенным путем приводить к потере хряща [35, 36].

В основе ОА лежат особые тканевые механизмы: некоторые из них уникальны для отдельной ткани, а некоторые являются общими для многих тканей и суставов. Недавние исследования позволили определить отдельные подтипы ОА в зависимости от того, патологическими изменениями какой именно ткани преимущественно обусловлено его развитие: костной ткани, суставного хряща, воспалением или изменениями синовиальной оболочки [37]. Представляется логичным дополнить этот принцип выделения подтипов ОА и оценить вклад в его развитие жировой подушки сустава и синовиальной жидкости, а также мениска, мышц, сухожилий и связок [38]. Вклад каждой суставной ткани в повреждение хряща будет различным у разных пациентов, что в итоге определит один из клинических подтипов ОА.

Генетическая подоплека

Остеоартрит имеет сложную полигенную архитектуру с многочисленными аллелями, действующими согласованно как на увеличение, так и на уменьшение риска заболевания и дифференцировки определенных его подтипов. Это было продемонстрировано путем идентификации новых локусов генетического риска, не перекрещивающихся между собой, при ОА тазобедренного (17 151 пациент) и коленного (23 877 пациентов) суставов [39]. Дальнейший полногеномный анализ данных из Биобанка Великобритании (UK Biobank) идентифицировал 15 новых локусов для ОА тазобедренного сустава, 7 — для ОА коленного сустава и 6 — общих для ОА коленного и тазобедренного суставов [40]. Ряд локусов были расположены в пределах генов, участвующих в развитии хряща или поддержании его гомеостаза (*COL11A1*, *COL11A2*, *FGFR3*, *GDF5*, *TGFB1*, *IL11*). Локусы генетической предрасположенности продемонстрировали наличие связи между характером поражения хряща и особенностями фенотипа, включая ожирение, минеральную плотность костной ткани и возраст на момент рождения первого живого ребенка (у женщин). Более того, ассоциированные с ОА локусы функционально воздействовали на окружающие гены, изменяя их экспрессию в пораженном хряще по сравнению с таковой в интактном хряще.

Возможности хондропротекции в широкой амбулаторной практике

Многие перспективные потенциальные хондропротекторы завершили доклинические исследования и клинические исследования ранней фазы, но большинство из них оказались неэффективными в ходе клинических исследований III фазы. Возможно, это обусловлено гетерогенностью популяционных эндотипов пациентов или дизайном исследований, направленным на изучение возможностей препарата у пациентов с поздними стадиями ОА. Отбор пациентов для участия в исследованиях требует использования валидированных критериев включения, в том числе клинических маркеров, факторов риска и подтипов заболевания с целью идентификации лиц, которые с наибольшей вероятностью будут отвечать на лечение. Идентификация у пациентов факторов, ассоциированных со склонностью к ОА или являющихся маркерами раннего ОА, является первым шагом в отборе групп пациентов в рамках эффективного терапевтического «окна» для раннего фармакологического вмешательства — вероятнее всего, еще до поражения сустава, нарушения его функции или возникновения крайне выраженного болевого синдрома.

Ввиду чрезвычайно высокой распространенности ОА в популяции таргетирование препарата даже на относительно небольшую подгруппу пациентов будет способно изменить жизнь миллионов людей. Однако на данный момент единственным методом хондропротекции в широкой практике может служить применение комбинированных препаратов, включающих ХС и ГА. Они положительно влияют на обмен в хрящевой ткани, способствуя замедлению прогрессирования остеохондроза и спондилоартроза, повышают гидрофильность межпозвоночного диска, оказывают отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие. Их применение безопасно и не вызывает заметных побочных явлений, что свидетельствует об их хорошей переносимости [41].

Хондроитина сульфат — главный компонент экстрацеллюлярного матрикса многих тканей, включая хрящ, кожу, связки и сухожилия. По химической структуре ХС является сульфатированным глюкозаминогликаном с молекулярной массой 14 000 Да, выделенным из хрящей птиц и крупного рогатого скота. Его молекула представлена длинными полисахаридными цепями, состоящими из повторяющихся соединений дисахарида N-ацетилгалактозамина и глюкоуроновой кислоты. ХС участвует в построении хрящевой ткани, снижает активность ферментов, разрушающих суставной хрящ, уменьшает болевой синдром в суставах.

Глюкозамин участвует в биосинтезе компонентов хряща (протеогликанов и гиалуроновой кислоты), подавляет образование свободных радикалов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (фосфолипазы и коллагеназы). Относясь к природным аминокислотам, ГА является субстратом для построения суставного хряща. Источником его получения служит хитин, выделенный из панциря ракообразных. ГА синтезируется в организме в виде глюкозамин-6-фосфата. В синовиальных суставах используется для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, глюкозаминогликанов (мукополисахаридов), гиалуроната и протеогликанов. ГА играет немаловажную роль в формировании хряща, связок, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, ногтей, сердечных клапанов и кровеносных сосудов.

Рекомендуемые суточные дозы ХС составляют 800–1200 мг, а суточные дозы ГА — 1250–1500 мг. Многим врачам хорошо известен комбинированный препарат Артра® (содержит 500 мг ХС и 500 мг глюкозамина гидрохлорида) [42], давно ставший «золотым стандартом» в терапии ранних стадий ОА.

В недавно проведенном большом исследовании MOVES было показано, что комбинация фиксированных доз ХС и ГА имеет сравнимую с целекоксибом эффективность в уменьшении боли (от умеренной до сильной) у пациентов с ОА коленного сустава после 6 мес. лечения [43]. Уменьшение боли было как клинически важным, так и статистически значимым (уменьшение на 50% в обеих группах). Также регрессировала скованность (на 46,9% при применении комбинации ХС + ГА против 49,2% при применении целекоксиба) и улучшилась функция (45,5% против 46,4% соответственно). Другие клинические симптомы, такие как отек или выпот, уменьшились в одинаковой степени в обеих группах, а частота обращения за неотложной помощью не отличалась. Хотя настоящие результаты согласуются с данными других исследований обсуждаемой комбинации [44] и целекоксиба при ОА коленного сустава в той же дозе, прямые сравнения ограничены различиями в дизайне исследований и лекарственных формах. Единственным рандомизированным двойным слепым исследованием, позволяющим сравнить комбинацию ХС + ГА с целекоксибом, было исследование GAIT [45]. Данные об эффективности и безопасности в исследовании MOVES согласуются с данными по GAIT у пациентов с сильной болью в колене.

В настоящее время на рынке представлено большое количество биологически активных добавок (БАД) к пище. Было проанализировано качество 10 БАД на основе ХС и ГА, поступающих в продажу в европейских странах, и проведено их сравнение с фармацевтическим ХС [46]. Результаты показали, что большинство из них не полностью соответствуют описаниям, приведенным на этикетках, поскольку имеют более низкое содержание ХС и ГА. С другой стороны, лекарственные препараты были одинаковыми по чистоте и количеству активного вещества. Их назначение вызвало положительные эффекты на нескольких уровнях в трех моделях первичных клеток человека (назальные хондроциты, суставные хондроциты, синовиоциты), протестированных *in vitro*. Напротив, меньшинство проанализированных БАД было способно поддерживать жизнеспособность клеток и уменьшать воспаление. Эти результаты могут расширить знания исследователей и помочь в интерпретации результатов клинических исследований. В целом на основании этих данных только небольшой процент БАД, содержащих ХС, может иметь биологические свойства, сходные с ХС фармацевтической чистоты, тогда как большинство из них имеют неопределенное качество с сомнительными эффективностью и безопасностью при лечении ОА.

В состав Артра® МСМ входит метилсульфонилметан (МСМ) — органическое серосодержащее соединение (34% органической серы). МСМ входит в состав многих эндогенных белков (в том числе белков соединительной ткани: коллагена, эластина, кератина), гормонов и других метаболически активных соединений. МСМ оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Несколько лет назад завершилось двойное слепое рандомизированное клиническое исследование [47], в котором 147 пациентов с ОА коленного сустава I–II степени по Келлгрэну — Лоу-

ренсу были распределены на 3 группы: 1-я (ХС + ГА) (n=49) получала 1500 мг ГА + 1200 мг ХС + 500 мг сахарумлактиса; 2-я (ХС + ГА + МСМ) (n=50) — 1500 мг ГА + 1200 мг ХС + 500 мг МСМ; 3-я (плацебо) (n=48) — 3 соответствующие капсулы сахарумлактиса. Препараты давали 1 р/сут в течение 3 мес. подряд. Оценку по ВАШ и WOMAC проводили до лечения, на 4, 8 и 12-й неделе после лечения. При сравнении показателей на разных сроках отличия результатов 2-й группы были признаны статистически значимыми по шкале WOMAC (p=0,01) и по ВАШ (p<0,001). При сравнении разницы в баллах на разных сроках наблюдения оценка WOMAC достоверно различалась между 1-й и 2-й группами и группой, получавшей плацебо, на 4-й неделе (p=0,049) и 12-й неделе (p=0,01). Кроме того, оценка по ВАШ также показала значительную разницу между группами на 8-й неделе (p=0,006) и 12-й неделе (p<0,001). Как и в ряде других исследований, тройная комбинация продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с ОА коленного сустава I–II стадии по Келлгрону — Лоуренсу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ОА — длительный, практически пожизненный процесс, и особое внимание следует уделять не только эффективности купирования болевого синдрома, но и безопасности применения препаратов. Другим важным моментом является предотвращение дальнейшего развития заболевания, принятие мер, направленных на структурное и функциональное восстановление. Препараты SYSADOA сочетают в себе все нужные качества для длительного восстановительного лечения. Вне обострения рекомендуется монотерапия SYSADOA. При обострении процесса и выраженном болевом синдроме рекомендуется комбинирование SYSADOA с НПВП, так как анальгетическое действие последних развивается гораздо быстрее. Совместное применение позволяет снизить дозу НПВП и тем самым предотвратить ряд нежелательных побочных эффектов.

Накоплена достаточная доказательная база, свидетельствующая об эффективности SYSADOA и о необходимости их применения в плане долгосрочного лечения и профилактики развития ОА. Они способны влиять на метаболизм костной и хрящевой ткани и стимулировать ее регенерацию. Безопасность применения препаратов группы SYSADOA, в частности ХС и ГА, доказана в ряде исследований у пациентов с ОА и другими воспалительно-дегенеративными заболеваниями. ▲

Литература / References

- Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J. et al. Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):574–580. DOI: 10.1002/acr.22721.
- Benedek T.G. A history of the understanding of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):203–209. DOI: 10.1016/j.joca.2005.08.014.
- Bekkers J.E., Creemers L.B., Dhert W.J., Saris D.B. Diagnostic Modalities for Diseased Articular Cartilage-From Defect to Degeneration: A Review. *Cartilage*. 2010;1(3):157–164. DOI: 10.1177/1947603510364539.
- Biener A.I., Decker S.L., Rohde F. Source of Increased Health Care Spending in the United States. *JAMA*. 2019;321(12):1147. DOI: 10.1001/jama.2019.0679.
- Mathiessen A., Slatkowsky-Christensen B., Kvien T.K. et al. Ultrasound-detected osteophytes predict the development of radiographic and clinical features of hand osteoarthritis in the same finger joints 5 years later. *RMD Open*. 2017;3(2):e000505. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000505.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- Chevalier X., Eymard F. Anti-IL-1 for the treatment of OA: dead or alive? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):191–192. DOI: 10.1038/s41584-019-0185-y.
- Zhang X.X., He S.H., Liang X. et al. Aging, Cell Senescence, the Pathogenesis and Targeted Therapies of Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2021;12:728100. DOI: 10.3389/fphar.2021.728100.
- Geusens P.P., van den Bergh J.P. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):97–103. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000256.
- Karsdal M.A., Byrjalsen I., Alexandersen P. et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(4):532–543. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.019.
- Jin Y., Smith C., Monteith D. et al. CGRP blockade by galcanezumab was not associated with reductions in signs and symptoms of knee osteoarthritis in a randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(12):1609–1618. DOI: 10.1016/j.joca.2018.08.019.
- Agiba A.M. Nutraceutical formulations containing glucosamine and chondroitin sulphate in the treatment of osteoarthritis: emphasis on clinical efficacy and formulation challenges. *Int J Curr Pharm Res*. 2017;9(2):1–7. DOI: 10.22159/ijcpr.2017v9i2.17380.
- Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):259–267. DOI: 10.1185/03007995.2012.
- Bruyère 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;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
- Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669–681. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.
- 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;74(3):547–556. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
- Davies P.S., Graham S.M., MacFarlane R.J. et al. Disease-modifying osteoarthritis drugs: in vitro and in vivo data on the development of DMOADs under investigation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(4):423–441. DOI: 10.1517/13543784.2013.770837.
- Russnes H.G., Lingjærde O.C., Børresen-Dale A.L., Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol*. 2017;187(10):2152–2162. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.022.
- Maricar N., Parkes M.J., Callaghan M.J. et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):88. DOI: 10.1186/s13075-017-1292-2.
- Roubille C., Martel-Pelletier J., Raynaud J.P. et al. Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):82. DOI: 10.1186/s13075-015-0579-4.
- Haugen I.K., Slatkowsky-Christensen B., Bøyesen P. et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):117–123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205949.

24. Roemer F.W., Kwok C.K., Fujii T. et al. From early radiographic knee osteoarthritis to joint arthroplasty: determinants of structural progression and symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1778–1786. DOI: 10.1002/acr.23545.
25. Fatimah N., Salim B., Raja E.U., Nasim A. Predictors of response to intra-articular steroid injections in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2541–2547. DOI: 10.1007/s10067-016-3365-z.
26. Collins J.E., Deshpande B.R., Katz J.N., Losina E. Race- and Sex-Specific Incidence Rates and Predictors of Total Knee Arthroplasty: Seven-Year Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):965–973. DOI: 10.1002/acr.22771.
27. Logerstedt D.S., Zeni J.Jr., Snyder-Mackler L. Sex differences in patients with different stages of knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(12):2376–2381. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.414.
28. Roman-Blas J.A., Castañeda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):241. DOI: 10.1186/ar2791.
29. Jung J.H., Bang C.H., Song G.G. et al. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2018;26(6):598–602. DOI: 10.1097/GME.
30. Sun M.M., Beier F., Ratneswaran A. Nuclear receptors as potential drug targets in osteoarthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:81–86. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.008.
31. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A. et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018;3(8):e95997. DOI: 10.1172/jci.insight.95997.
32. Hart H.F., Gross K.D., Crossley K.M. et al. Is step rate associated with worsening of patellofemoral and tibiofemoral joint osteoarthritis in women and men? The multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):107–113. DOI: 10.1002/acr.23864.
33. Ackerman I.N., Bohensky M.A., Kemp J.L., de Steiger R. Likelihood of knee replacement surgery up to 15 years after sports injury: a population-level data linkage study. *J Sci Med Sport*. 2018;22(6):629–634. DOI: 10.1016/j.jsams.2018.12.010.
34. Gelber A.C., Hochberg M.C., Mead L.A. et al. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):321–328. DOI: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007.
35. McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F. et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967–1975. DOI: 10.1001/jama.2017.5283.
36. Lapane K.L., Yang S., Driban J.B. et al. Effects of prescription nonsteroidal antiinflammatory drugs on symptoms and disease progression among patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):724–732. DOI: 10.1002/art.38933.
37. Karsdal M.A., Michaelis M., Ladel C. et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2013–2021. DOI: 10.1016/j.joca.2016.07.017.
38. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
39. Styrkarsdottir U., Lund S.H., Thorleifsson G. et al. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(12):1681–1687. DOI: 10.1038/s41588-018-0247-0.
40. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I. et al. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(4):549–558. DOI: 10.1038/s41588-018-0079-y.
41. Wandel S., Jüni P., Tendal B. et al. Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675. DOI: 10.1136/bmj.c4675.
42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АРТРА® (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7ea8507-4107-4361-9f8a-9a3a1d3151a4 (дата обращения: 25.06.2022).
- [Instructions for the medical use of the drug ARTRA® (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7ea8507-4107-4361-9f8a-9a3a1d3151a4 (access date: 06.25.2022) (in Russ.)].
43. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J.M.C. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
44. Das A.Jr., Hammad T.A. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(5):343–350. DOI: 10.1053/joca.1999.0308.
45. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795–808. DOI: 10.1056/NEJMoa052771.
46. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. DOI: 10.1007/s12325-019-01064-8.
47. Lubis A.M.T., Siagian C., Wonggokusuma E. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):105–111. PMID: 28790224.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Егоров Илья Вадимович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины АНО «ИИСТ»; 119296, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 60, корп. 1, кв. 9; ORCID iD 0000-0001-5896-429X.

Контактная информация: Егоров Илья Вадимович, e-mail: ilegor@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.07.2022.

Поступила после рецензирования 08.08.2022.

Принята в печать 31.08.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Ilya V. Egorov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Practice, Institute of Integrative Family Therapy; 60, bldg. 1, aptm. 9, Vavilova str., Moscow, 119296, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5896-429X.

Contact information: Ilya V. Egorov, e-mail: ilegor@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 14.07.2022.

Revised 08.08.2022.

Accepted 31.08.2022.