

Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы

Дыдыкина И.С.¹, Арутюнова Е.В.², Коваленко П.С.¹, Николаева Е.В.¹, Наумов А.В.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В статье представлены современные сведения о синовите (воспалении синовиальной оболочки), который часто является единственным клиническим проявлением остеоартрита (ОА) и рассматривается среди факторов риска развития ОА, а его выраженность коррелирует с тяжестью симптомов ОА. Оценка распространенности синовита представляет значительные трудности и зависит от характера и тяжести заболевания, исследуемой когорты и диагностического метода, проводимой терапии. Представлена классификация, основанная на этиологических, клинических и гистологических признаках синовита. Изучение характеристик синовиальной ткани и ее изменений в процессе воспалительного ответа может значительно расширить возможности терапии и определения прогноза заболевания. Использование симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA) рассматривается как базисное лечение ОА. Препарат хондроитина сульфата — Хондрогард® — является одним из наиболее изученных, обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами. В статье представлены результаты исследований, подтверждающие его эффективность, в том числе в отношении уменьшения выраженности синовита коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; остеоартрит коленных суставов; синовиальная оболочка; синовит; диагностика синовита; классификация синовита; лечение синовита; Хондрогард®.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина: dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Арутюнова ЕВ, Коваленко ПС и др. Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2021;15(2):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-120-125

Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem

Dydykina I.S.¹, Arutyunova E.V.², Kovalenko P.S.¹, Nikolaeva E.V.¹, Naumov A.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

The article presents current data on synovitis (inflammation of the synovial membrane), which is often the only clinical manifestation of osteoarthritis (OA), and considered to be one of the risk factors for the OA development. Synovitis severity correlates with the severity of OA symptoms. The assessment of the prevalence of synovitis presents significant difficulties and depends on the nature and severity of the disease, the cohort in question, diagnostic method, and therapy. The classification based on etiological, clinical and histological characteristics of synovitis is presented. Examination of synovial tissue characteristics and its changes during inflammatory response can significantly expand the possibilities for therapy and prognosis. The use of symptomatic delayed-action drugs (SYSADOA) is considered as the basic treatment of OA. Chondroitin sulfate (Chondroquard®) is one of the well established drugs, it has symptom- and structural-modifying properties. The article presents the results of studies confirming its effectiveness in reducing the severity of knee synovitis.

Key words: osteoarthritis; knee osteoarthritis; synovial membrane; synovitis; diagnosis of synovitis; classification of synovitis; treatment of synovitis; Chondroquard®.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, et al. Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem. Sovremennaya Revmatologiya. 2021;15(2):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-120-125

Группа ревматических и мышечно-скелетных заболеваний включает в себя более 200 различных нозологических форм, которые возникают как у взрослых, так и у детей. Характерным проявлением этих заболеваний является поражение суставов, которое связано с нарушением иммунной системы, воспалением или инфекциями.

Сустав — это подвижное сочленение двух или более костей скелета, которые формировались и изменялись в процессе филогенеза в соответствии с образом жизни (переход от водного к наземному обитанию). Более 180 суставов, различающихся по форме и числу суставных поверхностей, образуют скелет человека. В каждом суставе есть основные элементы и добавочные образования. К основным элементам относят суставные поверхности сочленяющихся костей, суставную капсулу, окружающую костные сочленения, и суставную полость, расположенную внутри капсулы. Суставные поверхности костей покрыты гиалиновой хрящевой тканью, которая лишена кровеносных сосудов и на 75–80% состоит из воды, а на 20–25% — из сухого вещества, половину которого составляет коллаген с протеогликанами. Коллаген обеспечивает хрящу прочность, а протеогликаны — упругость. Капсула сустава имеет два слоя: наружный (фиброзный), представленный толстой прочной фиброзной мембраной, образованной волокнистой соединительной тканью, и внутренний (синовиальный) — синовиальная оболочка (СО).

СО — специализированная соединительная ткань толщиной от 0,5 до 5 мм, выстилающая внутреннюю поверхность сустава, суставной сумки и сухожильных влагалищ. СО состоит из двух слоев. Внешний слой (субинтима) — сеть эластических волокон из разнообразных типов коллагена (I, III, IV, V и VI), фибронектина, ламинина и протеогликанов. Его складчатая структура заполняет пространства между суставными поверхностями и способствует плавному движению сустава. Субинтима содержит кровеносные и лимфатические сосуды и нервные волокна, однако бедна собственными клетками [1, 2]. Внутренний слой (интима), прилежащий к полости сустава, состоит всего из 1–4 слоев собственных клеток СО — синовиоцитов. Синовиоциты разделяют на два типа — А и В. Тип А — макрофагоподобные синовиоциты (МПС), имеющие моноцитарное происхождение и экспрессирующие такие поверхностные макрофагальные маркеры, как CD68, CD14, CD45, МНСII (главный комплекс гистосовместимости II типа) и Fc-рецепторы. Тип В — фибробластоподобные синовиоциты (ФПС), экспрессирующие на поверхности VCAM1 (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1) и DAF (фактор ускорения распада комплемента, CD55), а также интегрин $\alpha\beta 1$, связывающийся с компонентом базальной мембраны ламинином, что отличает ФПС от других фибробластов. Также они способны синтезировать фибронектин, ламинин, коллаген I, III, IV и V типов, энтактин, хондроитин и гепарансульфат — компоненты синовиального матрикса, сходного с базальной мембраной (истинная базальная мембрана в СО отсутствует) [1, 2].

Функции СО, помимо барьерной, опосредованы деятельностью синовиоцитов: ФПС синтезируют гиалуроновую кислоту и лубрицин, которые вместе с прототекающей через синовиальную оболочку плазмой крови формируют синовиальную жидкость. Она, в свою очередь, способствует атравматичному скольжению суставных поверхностей, поддержанию трофики хондроцитов и удалению остатков клеточного детрита и продуктов метаболизма клеток [3].

Синовит, или воспаление СО, является значимым, а нередко доминирующим и определяющим клиническую картину (боль, припухлость, ограничение движений) синдромом, который зачастую недооценивается при заболеваниях суставов. Синовиальное воспаление с вовлечением одного или нескольких суставов — характерная особенность, а часто единственное клиническое проявление ряда заболеваний. У здоровых лиц синовит встречается в 5–27% случаев [4]. Исход раннего синовита может варьироваться от быстрого и полного разрешения до формирования хронического воспалительного процесса с последующим необратимым повреждением суставов [5]. Необходимо учитывать, что у некоторых пациентов с клинической ремиссией основного заболевания или у еще не достигших клинической манифестации болезни могут выявляться признаки синовита. Так, в исследовании P. Zufferey и соавт. [6] более чем у трети бессимптомных пациентов с ревматоидным артритом (РА) наблюдались ультразвуковые (УЗ) признаки синовита. В литературе наиболее широко представлены варианты синовита, ассоциированные с РА и остеоартритом (ОА) [7].

Оценка распространенности синовита сопряжена с трудностями и зависит от характера и тяжести основного заболевания, исследуемой когорты и проводимой терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), выбора диагностического метода [8].

Воспаление СО считается одним из факторов риска развития ОА, причем выраженность синовита коррелирует с тяжестью симптомов ОА [9–12]. В то же время интенсивность воспалительного ответа СО при ОА не столь значимая, как при РА, что приводит к меньшей потере юкстаартикулярной костной массы. Вероятно, это различие определяется сниженной экспрессией гена RANKL (рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B) в хряще при ОА по сравнению с РА [13].

В отчете EULAR (European League Against Rheumatism) об использовании УЗ-диагностики ОА указано, что из 600 обследованных с гонартрозом и болевым синдромом УЗ-признаки синовита наблюдались у 16 (2,7%), синовиальный выпот — у 177 (29,5%), синовит и синовиальный выпот — у 85 (14,2%) [14]. В исследовании A. Sarmanova и соавт. [15], в котором также проводилась УЗ-диагностика у больных ОА коленного сустава с болевым синдромом, гипертрофия СО была выявлена в 41,5%, синовиальный выпот — в 51,5%, позитивный доплеровский сигнал (свидетельствующий о повышенной васкуляризации в исследуемой зоне) — в 32,7% случаев. В другой работе оценивалось патоморфологическое состояние биоптатов синовиальной мембраны при ОА: у 32 (31%) из 104 пациентов определялось тяжелое синовиальное воспаление и только у 7 (6,7%) гистологические признаки синовита полностью отсутствовали [16].

Картина изменений СО при ОА разнообразна. Так, S. Oehler и соавт. [17] выделили четыре паттерна «синовии-патии», связанной с ОА: гиперпластический, фибротический, детритный и воспалительный.

Острая травма тканей сустава или его хроническое повреждение при ОА приводят к формированию продуктов разрушения хряща (остеохондральные фрагменты, продукты деградации матрикса, микрокристаллы) и их высвобождению в синовиальную жидкость, что стимулирует синовиоциты и иммунные клетки к синтезу провоспалительных ме-

диаторов и протеолитических ферментов: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), простагландина Е $_2$, лейкотриена В $_4$, оксида азота, нейропептидов, адипокинов, ADAMTS (ADisintegrin And Metalloproteinase) и матричных металлопротеиназ (ММП). Их действие, в свою очередь, усиливает повреждение тканей сустава и приводит к формированию порочного круга [8]. Кроме того, провоспалительные факторы и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), выделяемый МПС, стимулируют неоангиогенез в синовиальной мембране, что вызывает хронизацию воспаления за счет проникновения в СО иммунных клеток. Костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMP), также выделяемые МПС, способствуют формированию остеоцитов [18].

Предполагается, что наличие синовита у пациентов с патологией суставов, в том числе с ОА, увеличивает возбудимость периферических ноцицептивных нейронов, иннервирующих пораженную область, и усиливает болевую чувствительность. Установить диагноз синовита только на основании осмотра пациента сложно, поэтому часто требуется использование инструментальных методов диагностики, таких как УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов [6, 8, 19].

EULAR предложена УЗ-шкала, отражающая распространенность патологического процесса на основании степени утолщения СО и усиления васкуляризации пораженной области, измеряемой доплерометрически [20]. Эта же шкала используется для оценки состояния СО при других типах артрита, для которых не разработано отдельных систем оценки [21]. К УЗ-признакам синовита относят наличие выпота, гипертрофию СО и усиление васкуляризации (по данным доплерографии). При МРТ воспаление СО проявляется ее гипертрофией, увеличением объема синовиальной жидкости и степенью усиления сигнала после внутривенного введения контрастного препарата. Результаты МРТ и УЗИ соотносятся с патоморфологической картиной и данными артроцентеза [8].

Гистологические изменения, наблюдаемые при синовите, включают утолщение СО, формирование лейкоцитарного инфильтрата, увеличение клеточной плотности синовиальной стромы, повышенную васкуляризацию и фиброзирование [3]. Утолщение СО происходит в результате не только интенсификации клеточной пролиферации *in situ*, но и нарушения процессов апоптоза и миграции клеток кровяного русла в очаг воспаления с формированием лейкоцитарного инфильтрата, в основном представленного макрофагами и Т-клетками, продуцирующими провоспалительные цитокины, главным образом ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α [16]. Наиболее интенсивная миграция клеток наблюдается в участках СО, прилежащих к суставному хрящу. Этот процесс приводит к разрушению хряща и кости [2].

Разросшаяся СО, иногда содержащая более 8 слоев клеток, не может эффективно кровоснабжаться. Возникающая регионарная гипоксия стимулирует макрофаги и синовиальные фибробласты к выработке проангиогенных факторов — в первую очередь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего ростового фактора β (TGF β), ИЛ8. Без достаточной васкуляризации прогрессирование воспалительного процесса нарушено, что доказано в исследованиях на животных мо-

делях: ингибирование неоангиогенеза замедляло или предотвращало развитие коллаген-индуцированного артрита и уменьшало воспалительную активацию СО [2, 22, 23].

Простейшая классификация синовита, основанная на гистологическом исследовании пораженной СО, была предложена в 1989 г. Р. Fritz и соавт. [24]. Синовит разделяли на имеющий морфологические признаки, специфичные для определенного вида артрита, — С-synovitis (от англ. characteristic), — и не имеющий этих признаков — NC-synovitis (от англ. non-characteristic). Развитие представлений о вариантах артрита требовало усложнения системы классификации.

В 2002 г. V. Krenn и соавт. [25] была разработана гистопатологическая шкала синовита (General Synovitis Score, GSS), основанная на трех морфологических критериях: степени утолщения интимы СО; активации синовиальной стромы и интенсивности воспалительной инфильтрации. Позднее были добавлены еще два критерия: изъязвление клеточного слоя и признаки интрасиновиального ревматоидного склероза. Итоговое значение шкалы позволяет выделить низко- и высокоуровневый синовит (low and high degree synovitis).

В 2006 г. эта же группа исследователей систематизировала знания об этиологии синовита и опубликовала диагностический алгоритм, основанный на разработанной ранее гистопатологической шкале синовита. Так, синовит, сопровождающийся воспалительными изменениями (в противоположность невоспалительному при опухолевом процессе), авторы разделили на три группы: гранулематозный, негранулематозный и кристалл-индуцированный [26]. Для ревматологической практики наибольший интерес представляет группа негранулематозного синовита, в которой, помимо синовита бактериальной этиологии, выделены подгруппы низкоуровневого и высокоуровневого синовита. К низкоуровневому синовиту отнесен посттравматический и артроз-ассоциированный синовит; к высокоуровневому — синовит, характерный для ревматоидного, реактивного, псориатического артрита, Лайм-артрита и анкилозирующего спондилита (AC). Таким образом, стратификация синовита по шкале GSS позволяет проводить его дифференциальную диагностику [26].

В 2019 г. на основе GSS была предложена шкала IMSYC (Immunologic Synovitis Score), учитывающая также изменения экспрессии иммуногистохимических маркеров (CD68, CD3, CD20, CD31 и Ki67), которые, по замыслу авторов, позволяют не только проводить дифференциальную диагностику синовита, но и влиять на выбор терапии и оценку прогноза [27].

Лечение синовита определяется этиологией основного заболевания. Локальная терапия синовита осуществляется преимущественно НПВП (мази, гели, спрей). Рекомендуются иммобилизация, охлаждение пораженной зоны для уменьшения отека и др. Возможно использование интраартикулярных инъекций ГК [28]. В случае резистентности к медикаментозной терапии возможна синовэктомия, в том числе радиосиновэктомия с применением радиофармпрепаратов [29].

Лечение синовита при ОА также осуществляется с помощью фармакологических и нефармакологических методов. Использование симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for

Osteoarthritis, SYSADOA) рассматривается как базисное лечение ОА. Хондроитина сульфат (ХС) — один из наиболее изученных препаратов SYSADOA. ХС обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, позволяет поддерживать нормальный состав хряща благодаря увеличению пула гликозаминогликанов для синтеза протеогликанов, способствует снижению воспаления, ингибируя комплемент, снижая активность простагландинов и ферментов в синовиальной жидкости, уменьшает болевой синдром при ОА [30]. Противовоспалительные свойства ХС реализуются через мембранные рецепторы хондроцитов, CD44, толл-подобные рецепторы (TLR4) и молекулы межклеточной адгезии типа 1 (ICAM1). Связываясь с рецептором CD44, ХС может модулировать NF- κ B, блокируя таким образом провоспалительные сигнальные пути и снижая уровень регуляции таргетных генов ADAMTS, MMP, IL1 β и iNOS. ХС увеличивает экспрессию TGF β 1, который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II [31]. Кроме того, ХС снижает ангиогенез в синовиальной и хрящевой ткани [32] и влияет на субхондральную кость, уменьшая ее резорбцию посредством повышения уровня остеопротегерина (OPG) и подавления экспрессии генов RANK, тем самым увеличивая экспрессию OPG/RANK [33].

Большой интерес представляют данные УЗИ пораженных суставов, полученные в сравнительном клинико-экономическом анализе применения препаратов SYSADOA, содержащих ХС или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с ОА коленных суставов II стадии [34]. Проведено ретроспективное сравнительное исследование с оценкой данных медицинских карт 90 амбулаторных пациентов с гонартрозом II стадии по классификации Kellgren—Lawrence. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=30) получала внутримышечные (в/м) инъекции ХС (Хондрогард[®], 100 мг/мл): первые 3 инъекции — по 100 мг через день, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции — по 200 мг через день, курс лечения — 25 инъекций в течение 50 дней; во 2-й группе (n=30) назначали активное вещество — гликозаминогликан-пептидный комплекс: в 1-й день — 0,3 мл, во 2-й день — 0,5 мл и далее — 3 раза в неделю по 1 мл, курс лечения — 20 инъекций в течение 44 дней; в 3-й группе (n=30) применяли активное вещество — биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: по 1 мл в день, курс лечения — 20 инъекций в течение 20 дней. Было показано, что лечение ОА коленного сустава II стадии с применением препарата ХС (Хондрогард[®]) является наиболее экономически целесообразным по соотношению показателей стоимости и эффективности (cost-effectiveness ratio, CER=9182 ед.). При УЗИ суставов отмечена положительная динамика у пациентов всех групп. Однако в 1-й группе полностью купировать проявления синовита и тендинита удалось у большего числа пациентов, чем во 2-й и 3-й группах. Кроме того, в 1-й группе уменьшение числа сочетанных признаков синовита и тендинита как наиболее выраженных проявлений воспалительного процесса в суставах было более значительным, чем в группах сравнения [34].

Препараты ХС выпускаются преимущественно в виде форм для перорального применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в же-

лудочно-кишечном тракте [35, 36]. В/м введение ХС увеличивает его биодоступность, что может не только повысить эффективность терапии, но и обеспечить более быстрый симптоматический эффект. Так, в 2-месячном проспективном когортном исследовании с участием 70 пациентов с диагнозом ОА коленных суставов было показано, что в/м применение препарата Хондрогард[®] способствует уменьшению боли и скованности, улучшению функциональных показателей, а также снижению потребности в НПВП [35]. В другом отечественном исследовании при оценке эффективности и безопасности в/м инъекций ХС (Хондрогард[®]) у пациентов с ОА коленных суставов уменьшение боли в суставах зафиксировано уже к 23-му дню лечения [36].

Хорошие результаты клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность в/м введения препарата Хондрогард[®], послужили основой для дальнейшего изучения новых способов введения препарата, а именно возможности внутрисуставных инъекций (в/с). Различным способом введения этого препарата (раствор для в/м и в/с введения 100 мг/мл) было посвящено открытое рандомизированное многоцентровое (6 центров) сравнительное исследование у пациентов с ОА коленных суставов [37]. Было установлено превосходство комбинированного (в/с + в/м) введения ХС над в/м введением. На основании полученных результатов было сделано заключение, что Хондрогард[®] при любом способе введения (в/м или комбинированное) быстро и эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функцию суставов и при этом является безопасным. Преимущество парентерального введения — быстрое наступление эффекта, возможность снизить дозу или отказаться от приема НПВП, что особенно важно для больных ОА, имеющих сопутствующие заболевания.

Необходимо также подчеркнуть, что, согласно инструкции по медицинскому применению Хондрогарда, при лечении дегенеративных изменений суставов с развитием вторичного синовита положительный эффект препарата может наблюдаться уже через 2–3 нед после начала его введения: уменьшается боль в суставах, исчезают клинические проявления реактивного синовита, увеличивается объем движений в пораженных суставах. Терапевтический эффект сохраняется длительное время после окончания курса лечения.

Таким образом, синовит — значимое, а часто единственное клиническое проявление ряда заболеваний, в том числе ОА. Синовит считается одним из факторов риска развития ОА. Однако даже в условиях клинической ремиссии ОА у некоторых пациентов могут сохраняться признаки синовита. Оценка распространенности синовита представляет значительные трудности и зависит от характера основного заболевания, его тяжести, метода диагностики, когорты испытуемых и проводимой терапии. Основными методами диагностики являются УЗИ и МРТ суставов. К УЗ-признакам синовита относят наличие выпота, гипертрофию СО и усиление васкуляризации (по данным доплерографии). При МРТ воспалительные изменения СО проявляются гипертрофией, увеличением объема синовиальной жидкости и усилением сигнала после внутривенного введения контрастного препарата.

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия.

На основании этиологических, клинических и гистологических признаков разработаны классификация синовита и диагностический алгоритм, предложена шкала IMSYS, которая позволяет не только проводить дифференциальную диагностику синовита, но и влиять на выбор терапии и оценку прогноза. Воспаление СО при РА, АС и ОА характеризуется различными звеньями морфогенеза, что доказывает экспрессия разных клеточных маркеров [38]. Молекулярные и клеточные пути, которые активны во время воспаления суставов, могут различаться при различных воспалительных заболеваниях суставов, в разных подгруппах паци-

ентов в рамках одного заболевания или даже при разных стадиях заболевания у одного пациента. Для уменьшения клинических признаков синовита (боль, припухлость, скованность, нарушение функции суставов) при ОА используются фармакологические и нефармакологические методы. SYSADOA рассматриваются как базисное лечение ОА. Одним из наиболее изученных препаратов этой группы является Хондрогард®, обладающий симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, а также способный уменьшать выраженность синовита, что подтверждено УЗИ коленных суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J*. 2011;5:100-6. doi: 10.2174/1874312901105010100. Epub 2011 Dec 30.
- Tarner IH, Härlle P, Müller-Ladner U, et al. The different stages of synovitis: acute vs chronic, early vs late and non-erosive vs erosive. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19(1):19-35. doi:10.1016/j.berh.2004.08.002
- Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57. doi:10.1016/j.bone.2012.02.012
- Guillen Astete C, Lois Iglesias A, Blazquez Canamero M, et al. Asymptomatic lupus arthropathy: comparison of ultrasonographic findings with healthy people. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(suppl 3):605.
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3761-73. doi: 10.1002/art.22190.
- Zufferey P, Möller B, Brulhart L, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014 Oct;81(5):426-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.04.014. Epub 2014 Jun 20.
- Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92. [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(1):82-92. (In Russ.).]
- Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
- Felson DT, Niu J, Neogi T, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(3):458-64. doi:10.1016/j.joca.2015.09.013
- Goldring MB. Cartilage Biology: Overview. In: Zaidi M, editor. *Encyclopedia of Bone Biology*. Academic Press; 2020. P. 521-34.
- Guermazi A, Roemer FW, Hayashi D, et al. Assessment of synovitis with contrast-enhanced MRI using a whole-joint semi-quantitative scoring system in people with, or at high risk of, knee osteoarthritis: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):805-11. doi:10.1136/ard.2010.139618
- Кашеварова НГ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ. Синовит коленных суставов — фактор прогрессирования остеоартрита. IV Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов. Тезисы докладов конгресса; 2020. С. 37-8. [Kashevarova NG, Taskina EA, Alekseeva LI. Synovitis of the knee joints — a factor in the progression of osteoarthritis. IV International Congress of the Association of Rheumoorthopedists. Abstracts of the Congress reports. 2020. P. 37-8.]
- Roman-Blas JA, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis pathophysiology: similarities and dissimilarities with other rheumatological diseases and the role of subchondral bone. *Medicographia*. 2013;35:158-63
- D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: Prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1703-9. doi: 10.1136/ard.2005.037994. Epub 2005 May 5.
- Samranova A, Hall M, Moses J, et al. Synovial changes detected by ultrasound in people with knee osteoarthritis — a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Aug;24(8):1376-83. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.004. Epub 2016 Mar 10.
- Wenham CY, Conaghan PG. The role of synovitis in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(6):349-59. doi:10.1177/1759720X10378373
- Oehler S, Neureiter D, Meyer-Scholten C, Aigner T. Subtyping of osteoarthritic synovio-
- pathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5):633-40.
- Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):20-34. doi:10.1177/1759720X13514669
- Hirata A, Ogura T, Hayashi N, et al. Concordance of Patient-Reported Joint Symptoms, Physician-Examined Arthritic Signs, and Ultrasound-Detected Synovitis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):801-6. doi:10.1002/acr.23006
- D'Agostino M, Terslev L, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open* 2017;3:e000428. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000428
- Berruto M, Murgu A, Ferrua P, et al. Synovitis of the Knee. In: Randelli P, Dejour D, van Dijk N, et al editors. *Arthroscopy*. Springer; 2016. P. 373-86.
- Peacock DJ, Banquerigo ML, Brahn E. Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. *J Exp Med*. 1992 Apr 1;175(4):1135-8. doi: 10.1084/jem.175.4.1135.
- Oliver SJ, Banquerigo ML, Brahn E. Suppression of collagen-induced arthritis using an angiogenesis inhibitor, AGM-1470, and a microtubule stabilizer, taxol. *Cell Immunol*. 1994;157(1):291-9. doi:10.1006/cimm.1994.1223
- Fritz P, Laschner W, Saal JG, et al. Histological classification of synovitis. *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*. 1989;135(8):729-41.
- Krenn V, Morawietz L, Häupl T, et al. Grading of Chronic Synovitis — A Histopathological Grading System for Molecular and Diagnostic Pathology. *Pathol Res Pract*. 2002;198(5):317-25. doi: 10.1078/0344-0338-5710261.
- Кренн В, Перино Г, Рютхер Ш и др. 15-летний опыт применения гистопатологической шкалы и диагностического алгоритма синовита: оценка и дальнейшее развитие. Травматология и ортопедия России. 2017;(2):39-48. [Krenn V, Perino G, Ruther S, et al. 15-year

- experience in the application of the histopathological scale and the diagnostic algorithm of synovitis: assessment and further development. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;(2):39-48. (In Russ.).
27. Najm A, le Goff B, Venet G, et al. IMSYC immunologic synovitis score: A new score for synovial membrane characterization in inflammatory and non-inflammatory arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):77-81. doi:10.1016/j.jbspin.2018.04.004
28. Олюнин ЮА. Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):548-55.
- [Olyunin YuA. Chronic synovitis in rheumatology. Evaluation of activity and treatment tactics. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(8):548-55. (In Russ.).]
29. Балабанова РМ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Радиосиноэктомия — альтернатива хирургической синоэктомии у ревматологических больных с рецидивирующими артритами. Русский медицинский журнал. 2019;3(4(1)):17-9.
- [Balabanova RM, Olyunin YuA, Lila AM. Radiosynovectomy—an alternative to surgical synovectomy in rheumatological patients with recurrent arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;3(4(1)):17-9. (In Russ.).]
30. Ronca F, Palmieri L, Panucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21.
31. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10; 4:5069. doi: 10.1038/srep05069
32. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
33. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117.
34. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019;12(4):1-12.
- [Sarvilina IV, Galustyan AN, Khadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of the use of SYSADOA preparations containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis for the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2019;12(4):1-12. (In Russ.).]
35. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Шарапова ЕП и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2013;(32):1624-7.
- [Alekseeva LI, Anikin SG, Sharapova EP, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(32):1624-7. (In Russ.).]
36. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Фарматека. 2013;(7):58-62.
- [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Farmateka*. 2013;(7):58-62. (In Russ.).]
37. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018;12(2):44-9.
- [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of the drug Chondroquard® in combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular administration in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):44-9. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49]
38. Раденска-Лоповок СГ. Иммуноморфологическая характеристика синовиальной оболочки при ревматических заболеваниях. Архив патологии. 2016;78(4):64-8.
- [Radenska-Lopovok SG. Immunomorphological characteristics of the synovial membrane in rheumatic diseases. *Arkhiv patologii*. 2016;78(4):64-8. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2021/20.03.2021/25.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005 «Comorbid infections in rheumatic diseases and antirheumatic therapy safety problems».

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Арутюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4374-2798>

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

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