

Эффективность хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов

Шарапова Е.П.¹, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Хондроитин сульфат (ХС) — наиболее изученный на сегодняшний день препарат из группы «хондропротекторов». Описаны механизм действия, клиническая эффективность и безопасность ХС у больных остеоартритом (ОА) с коморбидностью. Проанализирована доказательная база эффективности и безопасности применения ХС. Обсуждается место препарата в отечественных и международных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОА.

В отечественной практике у больных ОА часто используется парентеральная форма ХС. Парентеральная форма ХС для внутримышечного и внутрисуставного введения (Хондрогард®) имеет ряд преимуществ, среди которых быстрое наступление эффекта. Это позволяет в короткие сроки снизить дозу или полностью отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что крайне важно для больных ОА с коморбидностью. Хондрогард® может быть рекомендован для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА, в том числе у пациентов с относительными и абсолютными противопоказаниями для назначения НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит коленных, тазобедренных суставов; хондроитин сульфат; Хондрогард®; эффективность; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Евгения Павловна Шарапова; 2116i@mail.ru

Для ссылки: Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Эффективность хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Современная ревматология. 2021;15(4):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-120-125

Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis

Sharapova E.P.¹, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹Kashirskoye shosse, 34A, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Currently chondroitin sulfate (CS) is the most studied drug from the group of «chondroprotectors». The article shows the role of CS in the treatment of osteoarthritis (OA): mechanism of action, clinical efficacy and safety in patients with OA with comorbidity. Evidence for the effectiveness and safety of the use of CS has been analyzed. The place of this drug in Russian and international clinical guidelines for the management of patients with OA is discussed.

In domestic practice, the parenteral form of CS is often used in patients with OA. The parenteral form of CS for intramuscular and intra-articular administration (Chondroguard®) has a number of advantages, including the rapid onset of the effect. This enables reducing the dose in a short time or completely abandon the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which is extremely important for patients with OA with comorbidity. Chondroguard® can be recommended for initial use in exacerbations of chronic joint and back pain in OA, including in patients with relative and absolute contraindications for NSAID therapy.

Key words: knee and hip osteoarthritis; chondroitin sulfate; Chondroguard; efficiency; safety; adverse events.

Contact: Evgeniya Pavlovna Sharapova; 2116i@mail.ru

For reference: Sharapova EP, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-120-125

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных ревматических заболеваний, поражающих суставы, лечение которого остается актуальной задачей. После 45 лет ОА коленного сустава встречается более чем у 20% женщин и 14,1% мужчин, достигая 70% в возрастной группе старше 65 лет [1]. Данное заболевание является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, а его прогрессирование приводит к ухудшению качества жизни (КЖ) из-за боли в суставах и развития функциональной недостаточности [2–4].

Важнейшее звено патогенеза ОА — нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в гиалиновом хряще и субхондральной кости. Основу суставного хряща составляют гидратированный внеклеточный матрикс и погруженные в него хондроциты [5]. Значимым компонентом матрикса хряща являются протеогликаны, представляющие собой макромолекулы, состоящие из центрального белкового «кора» (сердцевины), к которому присоединены одна или несколько цепей гликозамингли-

канов (ГАГ). Выделяют две группы ГАГ: несulfатированные (гиалуроновая кислота) и sulfатированные (хондроитин сульфат – ХС, – кератан сульфат и др.). ХС вырабатывается хондроцитами и является центральной компонентом «гелевой основы» хряща, связок и синовиальной жидкости. Совместно с коллагеновыми волокнами ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним механическим воздействиям. Структура суставного хряща ставит под угрозу его естественную способность к самовосстановлению. Различные этиологические факторы, влияющие на суставной хрящ, вызывают нарушение функциональной активности хондроцитов и повреждение его матрикса, что приводит к дисбалансу между анаболическими и катаболическими процессами в хрящевой ткани (ХТ). Существенный вклад в деструкцию ХТ вносят провоспалительные цитокины, которые индуцируют повышенный синтез и экспрессию матричных металлопротеиназ, способствуют высвобождению простагландинов и активаторов плазминогена, что приводит к дегидратации и деструкции ХТ. Определенную роль в деградации ХТ играют и адипокины, при участии которых развивается поражение как «нагрузочных», так и «ненагрузочных» суставов у пациентов, страдающих ожирением [6]. Таким образом, дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами в ХТ, вызванный присутствием различных биофакторов, обуславливает потерю гомеостаза хряща, деградацию богатого коллагеном и протеогликанами внеклеточного матрикса и его кальцификацию, эрозию суставной поверхности, гибель клеток и инвазию сосудов [7]. В результате снижается упругость ХТ и ее способность выдерживать механический стресс, что со временем приводит к частичному или полному исчезновению хряща [8].

Современное лечение ОА основывается на совместном использовании фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания, что способствует улучшению КЖ больных [9]. По мнению большинства экспертов, только комплексный подход, ориентированный на индивидуальные особенности течения ОА, позволит добиться высокой эффективности и безопасности терапии.

Использование симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) является основой медикаментозной терапии ОА. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) уже в 2014 г. включило SYSADOA, в частности ХС и глюкозамина сульфат, в алгоритм лечения ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии [10]. В 2016 г. этот алгоритм был дополнен [11], а в 2019 г., с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения ОА, обновлен [12]. Согласно современным рекомендациям, лечение ОА следует начинать на ранних стадиях с применения SYSADOA, одним из которых является ХС. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР), Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР) по лечению ОА и консенсусом экспертов по ОА данная группа препаратов должна назначаться сразу после установления диаг-

ноза [12, 13]. При этом подчеркивается, что в качестве базисной терапии следует использовать фармацевтический ХС в течение длительного срока, при обострении присоединять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде мазей и гелей.

ХС является наиболее изученным препаратом из группы «хондропротекторов», обладает симптом-модифицирующими и структурно-модифицирующими свойствами, оказывает благоприятное влияние на ХТ, поддерживая ее нормальный состав благодаря увеличению пула ГАГ, которые необходимы хондроцитам для синтеза протеогликанов. Подавление активности комплемента, простагландинов и протеолитических ферментов в синовиальной жидкости обуславливает противовоспалительный эффект ХС, что способствует уменьшению боли при ОА [9, 14, 15].

Противовоспалительное действие ХС реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов – CD44, толл-подобный рецептор 4 (TLR4), молекулу клеточной адгезии (ICAM1), а также за счет торможения активации ядерного фактора каппа би (NF-κB), активность которого тесно связана с такими маркерами воспаления, как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ2 и СРБ [16]. Кроме того, ХС подавляет ангиогенез в синовиальной ткани и ХТ [17]. Комплексный эффект ХС имеет большое значение, поскольку при ОА поражаются все структуры сустава – синовиальная оболочка, мениски, мышцы, связки, ХТ и субхондральная кость.

Опыт применения ХС насчитывает более 25 лет. За это время было проведено большое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, наблюдательных программ и метаанализов, показавших его положительный эффект в лечении ОА [15, 18]. В двух метаанализах [19, 20] были отмечены статистически значимое снижение боли, скованности и увеличение объема движений в суставах, а также хорошая переносимость ХС. Сходные результаты были продемонстрированы в метаанализе, включавшем три рандомизированных клинических исследования (РКИ) [21]. В Кокрановском обзоре, основанном на анализе 43 РКИ, в которых суммарно 4962 пациента, преимущественно с ОА коленных суставов, получали ХС, а 4148 – плацебо [22] на протяжении 1 мес – 3 лет, было показано, что при продолжительности приема ХС до 6 мес отмечалось значимое снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с группой плацебо (стандартизированная разница средних, SMD=-0,67; 95% доверительный интервал, ДИ -0,99; -0,34). Значимый анальгетический эффект ХС (SMD=-0,26; 95% ДИ -0,44; -0,08) при его длительном приеме (не менее 6 мес) был подтвержден в недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе [23].

Данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют об уменьшении потребности в приеме НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС, что особенно важно для больных ОА, у которых отмечается высокая частота коморбидной патологии: артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), ожирения, сахарного диабета (СД), заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [24].

В соответствии с ФКР 2020 г. при хронической боли в суставах и позвоночнике у пациентов пожилого и старческого возраста ХС следует назначать с целью купирования и профи-

лактики обострений болевого синдрома (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 1). Для купирования боли в суставах рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100–200 мг/сут, через день, от 25 до 30 инъекций на курс. Имеющиеся доказательства относятся в первую очередь к ОА коленного сустава. Данные в отношении ОА тазобедренного сустава (ТБС) в настоящее время накапливаются. Применение ХС также может быть рекомендовано пациентам с генерализованным ОА и старческой астенией (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 1) [25].

В недавно завершеном 6-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании эффективности ХС и цефекоксиба, включавшем 600 больных ОА коленных суставов, показано, что ХС не только уменьшал боль и улучшал функцию суставов в большей степени, чем плацебо, но и обладал сопоставимой эффективностью с цефекоксибом [26].

В клинических исследованиях при гонартрозе и коксартрозе ХС превосходил по уровню безопасности и эффективности плацебо. Так, Л.И. Алексеева и соавт. [27] провели многоцентровое (9 центров) открытое рандомизированное исследование длительностью 6 мес, в котором участвовали 555 больных с гонартрозом и коксартрозом. В основной группе, получавшей комбинированную терапию ХС и НПВП (n=192), по сравнению с контрольной, пациенты которой принимали только НПВП (n=363), наблюдалось значимое снижение индекса Лекена: при ОА коленных суставов в 2 раза, при ОА ТБС в 2,5 раза, боли в покое по ВАШ в 3,8 и 3 раза соответственно, боли при ходьбе в 2,5 раза (p<0,05 для всех случаев), а также потребности в НПВП в 5,7 и 4,6 раза соответственно. После окончания исследования положительный эффект, достигнутый на фоне применения ХС, сохранялся в течение 4,1 мес при ОА ТБС и 4,6 мес при ОА коленных суставов [27].

ХС производится на основе природных экстрактов (хрящи животных, рыб), поэтому его эффективность и безопасность зависят от фармацевтической стандартизации субстанций. Адекватная фармацевтическая стандартизация подразумевает не только достаточную степень очистки от органических и неорганических примесей (включая токсические металлы), но и стандартизацию по распределению молекулярных масс и степени сульфатирования дисахаридных единиц [28, 29]. Именно поэтому необходимо использовать ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации, как для клинических исследований, так и для врачебной практики [28].

Часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в ЖКТ. Внутримышечное (в/м) введение увеличивает биодоступность ХС что, в свою очередь, может повысить эффективность терапии за счет более быстрого развития симптоматического эффекта [9].

В российской клинической практике часто используется парентеральная форма ХС. Фармакокинетические характеристики парентеральной формы ХС (большой объем распределения, длительный период полувыведения и т. д.) свидетельствуют о высокой степени биодоступности препара-

та, что позволяет ускорить наступление обезболивающего эффекта, который развивается в среднем через 3–4 нед после начала лечения [30]. Препарат Хондрогард®¹ применяется в виде раствора для в/в и внутрисуставного (в/с) введения, содержит ХС натрия 100 мг/мл, отличается высокой степенью очистки (субстанция содержит 99,9% ХС на основе хрящей быка), стандартизирован по распределению как молекулярных масс (15–17 кДа), так и сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата). Проведенный ранее анализ препарата и его фармацевтической субстанции (CS-BIOACTIVE®, Биоиберика, С.А.У., Испания) позволил сформулировать молекулярно-физиологические механизмы действия Хондрогарда® при ОА с указанием соответствующих таргетных белков [30]. Надлежащее качество стандартизации препарата имеет большое значение для лечения пациентов с коморбидностью (АГ, патология почек, атеросклероз).

Ранее нами было проведено исследование эффективности, переносимости и безопасности Хондрогарда® при в/м введении у пациентов с ОА коленных суставов и коморбидностью [31], по данным которого уменьшение боли в суставах наблюдалось в среднем через 32,3±11,6 дня, что свидетельствовало о более быстром развитии эффекта, чем при использовании пероральных форм. Также было выявлено значимое улучшение суммарного индекса WOMAC и его отдельных показателей (боль, скованность, физическая функция). Более 75% пациентов, отметивших положительный эффект терапии, смогли уменьшить дозу или прекратить прием НПВП. Установлены хорошая переносимость и высокий профиль безопасности препарата: у большинства пациентов с СД (86%) уровень гликемии оставался стабильным до конца лечения, а у 2 (14%) отмечалось снижение содержания глюкозы. У всех пациентов с АГ показатели артериального давления значимо не менялись.

В 2020 г. был опубликован метаанализ 8 РКИ, суммировавший результаты применения Хондрогарда® у 771 пациента с ОА [32]. Данные метаанализа показали статистически значимое снижение боли по ВАШ в группе Хондрогарда® по сравнению с группой контроля (-28 мм против -11,6 мм; p=0,042), боли в покое (-20,1 мм против -9,9 мм; p=0,05), в положении сидя или лежа (-15,5 мм против -7,6 мм; p=0,017) и боли при ходьбе (-28,2 мм против -17,0 мм; p=0,0495). Анализ динамики общего состояния пациентов по ВАШ, индексам Лекена и WOMAC обнаружил значимое улучшение клинического течения ОА. Положительная динамика на фоне применения этого препарата существенно улучшала КЖ, а частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с таковой в группе контроля.

Результаты клинических исследований указывают на преимущество комбинации в/с инъекций с последующим в/м введением препарата. В/с введение обеспечивает 100% поступление действующего вещества непосредственно в полость сустава. Эффективность и безопасность Хондрогарда® у пациентов с ОА коленных суставов (n=150) при его разных способах введения были оценены в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании [33]. Пациенты были разделены на две группы: одни получали в/м инъекции Хондрогарда® через день (первые 3 инъекции в дозе 100 мг/мл и далее в дозе 200 мг, всего 25 инъекций), другим препарат исходно вводил-

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

Динамика боли по ВАШ у пациентов двух групп
Dynamics of pain according to VAS in patients of two groups

Визит	Группа R (в/м введение, n=75)	Группа N (в/м + в/с введение, n=75)	p**
0	62,16±11,2	63,43±9,7	Нз
1	62,88±10,44	63,92±9,42	Нз
2	51,84±10,96*	56,33±12,0*	0,016
3	44,45±10,82*	42,92±15,19*	Нз
4	33,08±12,03*	29,53±14,06*	Нз
5	21,88±13,24*	16,81±13,49*	0,008

Примечание. * – $p < 0,0001$ по сравнению с нулевым визитом; p** – различия между группами; Нз – незначимые различия.

Note. * – $p < 0,0001$ compared to the visit zero; p** – differences between groups; Нз – insignificant differences.

ся в/с (5 инъекций в целевой сустав по 200 мг с перерывом в 3 дня между введениями), а затем в/м. Дополнительно все участники исследования принимали мелоксикам 15 мг/сут. При сравнении двух режимов введения интенсивность боли по ВАШ к концу лечения была значимо ниже в группе комбинированного применения Хондрогарда® (см. таблицу).

Оценка боли по опроснику MPQ (McGill Pain Questionnaire), разработанному для определения сенсорных и аффективно-эмоциональных характеристик боли, не выявила значимых различий между группами. Также между группами не обнаружено значимых различий по динамике общего индекса WOMAC и его компонентов (боли, скованности и физической функции). В ходе терапии серьезных НЯ не зарегистрировано.

Всем пациентам в начале и в конце исследования были выполнены клинический, биохимический анализы крови, мочи и коагулограмма, электрокардиография (ЭКГ). Не наблюдалось клинически значимых отклонений лабораторных показателей, данных ЭКГ и витальных функций.

Таким образом, в работе продемонстрирована высокая эффективность (значимое снижение болевого синдрома, скованности, улучшение функционального состояния коленных суставов) и хороший профиль безопасности препарата при ОА и коморбидности. Однако более быстрое и выраженное снижение боли отмечено при комбинированном лечении (в/с и в/м) по сравнению с в/м введением, что позволяет рекомендовать такую комбинацию для улучшения результатов терапии ОА [33].

В.И. Паникар и соавт. [34] оценили эффективность и безопасность Хондрогарда® при коксартрозе. Целью исследования была разработка персонализированной программы реабилитации, направленной на повышение возрастной жизнеспособности (ВЖ), улучшение антиоксидантного статуса (АОС), уменьшение боли и улучшение КЖ у пациентов старшего возраста с ОА. Исследование состояло из двух частей. В первой его части для оценки резервных показателей организма был проведен сравнительный анализ ВЖ (тест Махнача), гериатрического статуса и АОС. На основании полученных данных была разработана персонализированная программа реабилитации. Вторая часть исследования была посвящена оценке ее эффективности. Было выполнено дополнительное сравнительное трехмесячное исследование динамики ВЖ,

АОС, боли по ВАШ в ТБС и КЖ (по SF-36) у 114 пациентов с коксартрозом. Показано, что программа реабилитации, включавшая курсовое назначение Хондрогарда®, по сравнению со стандартной терапией ОА статистически значимо улучшала ВЖ, АОС, КЖ и уменьшала боль в ТБС ($p < 0,05$). Таким образом, персонализированная программа реабилитации оказывала комплексное положительное влияние на боль, КЖ, ВЖ и АОС у пациентов старших возрастных групп с ОА. Переносимость препарата была хорошей, серьезных НЯ не выявлено.

В 2021 г. в мультидисциплинарном консенсусе были обсуждены место и роль парентеральной формы ХС в те-

рапии ОА на основании анализа доказательной базы его эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с коморбидностью и вторичным ОА крупных суставов [12]. Было сделано заключение, что парентеральная форма ХС (Хондрогард®) для в/м и в/с введения имеет ряд фармацевтических и клинических преимуществ, что позволяет рекомендовать препарат для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА, в частности у пациентов с относительными и абсолютными противопоказаниями для терапии НПВП. Рекомендовано включение Хондрогарда® в схему лечения вторичного ОА крупных суставов на всех стадиях развития, в первую очередь на ранней стадии и в первые 6 мес после операции эндопротезирования ТБС или коленного сустава, с целью защиты суставного хряща в условиях повышенной функциональной нагрузки на суставы контралатеральной конечности.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать следующие выводы:

- эффективность и безопасность парентерального применения препаратов ХС зависит от степени очистки и стандартизации соответствующих фармацевтических субстанций;
- Хондрогард® обладает высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) субстанции и солидной доказательной базой, включая данные мета-анализа;
- ХС рекомендован для лечения ОА международными и российскими экспертами, АРР, консенсусом экспертов и включен в клинические рекомендации Минздрава России (2020) по хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста;
- Хондрогард® – эффективное средство лечения ОА с высоким профилем безопасности у больных с коморбидностью;
- парентеральная форма Хондрогарда® для в/м и в/с введения имеет ряд фармацевтических и клинических преимуществ и может быть рекомендована для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА у пациентов с коморбидностью, в том числе с абсолютными и относительными противопоказаниями для назначения НПВП.

1. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25. doi:10.1016/j.berh.2005.09.007
2. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11-7. [Galushko EA, Bol'shakova TYu, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to the data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11-7. (In Russ.)].
3. Лила АМ, Лила ВА. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. 2017;96(4):387-92. [Lila AM, Lila VA. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i sanitariya*. 2017;96(4):387-92. (In Russ.)].
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12. doi: 10.1093/rheumatology/39.suppl_2.3.
5. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996 Apr;74(2):A1-7. doi: 10.1038/icb.1996.32.
6. Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шаропова ЕП и др. Оценка эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов. Тезисы VI Съезда ревматологов России. Москва; 2013. С. 152-3. [Strebkova EA, Solov'eva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the effectiveness of drug and non-drug therapy of obesity in patients with osteoarthritis of the knee joints. In: *Tezisy VI S'ezda revmatologov Rossii* [Theses of the VI Congress of Rheumatologists of Russia]. Moscow; 2013. P. 152-3].
7. He Y, Li Z, Alexander PG, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)*. 2020; 9(8):194. doi:10.3390/biology9080194
8. Ward PD, Thibault SL, Gray SD. Hyaluronic acid: its role in voce. *J Voice*. 2002 Sep;16(3):303-9. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00101-7
9. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Aleksееva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
10. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
11. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
12. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
13. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. Русский медицинский журнал. 2021;(6):68-74. [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. The place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: a multidisciplinary consensus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(6):68-74. (In Russ.)].
14. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):1916-26. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1916::AID-ANR2>3.0.CO;2-I.
15. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
16. Alaeddine N, Olee T, Hashimoto S, et al. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum*. 2001 Jul;44(7):1633-43. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1633::AID-ART286>3.0.CO;2-Z.
17. 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.
18. 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. doi: 10.1186/ar2325.
19. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(Suppl A):130.
20. Eugenio-Sarmiento RM, Vanapat DHD, Salido EJ. The efficacy of chondroitinsulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(Suppl A):139.
21. Schneider H. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum. *Open Rheumatol J*. 2012;6:183-9. doi: 10.2174/1874312901206010183. Epub 2012 Jul 25.
22. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
23. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1947-59. doi:10.1007/s40265-020-01423-8
24. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
25. Клинические рекомендации МЗ РФ 2020 г. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. Chronic pain in elderly and senile patients].
26. Lee YH. Chondroitin sulfate is superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 9. pii: annrhumdis-2017-212452. doi: 10.1136/annrhumdis-2017-212452. [Epub ahead of print].
27. Алексеева ЛИ, Архангельская ГС, Давыдова АФ и др. Отдаленные результаты применения структума (по материалам многоцентрового исследования). Терапевтический архив. 2003;(9):82-6. [Aleksееva LI, Arkhangel'skaya GS, Davydova AF, et al. Long-term results of the use of structum (based on the materials of a multicenter study). *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;(9):82-6. (In Russ.)].
28. Торшин ИЮ, Лила АМ, Лиманова ОА, Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(1):23-34. [Torshin IYu, Lila AM, Limanova OA, Gromova OA. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in osteoarthritis in combination with kidney and urinary system pathology. *Farmakoekonomika*.

- Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):23-34. (In Russ.).
29. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2021; 14(1):51-62.
[Gromova OA, Torshin IYu, Zaichik BTs, et al. About the differences in the standardization of medicines based on extracts of chondroitin sulfate. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):51-62. (In Russ.)]. doi: 10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021
30. Ли́ла АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97.
[Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3): 88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
31. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. *Фарматека*. 2017;(7):46-51.
[Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Farmateka*. 2017;(7):46-51. (In Russ.)].
32. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399-410.
[Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):399-410. (In Russ.)].
33. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутриартикулярном и внутримышечном) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2018;12(2):44-9.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA. Comparative study of the efficacy and safety of Chondrogard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(2):44-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49
34. Паникар ВИ, Коршун ЕИ, Аникин СГ и др. Персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с остеоартритом. *Современная ревматология*. 2021;15(3):69-74.
[Panikar VI, Korshun EI, Anikin SG, et al. Personalized rehabilitation program for older patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):69-74. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-69-74

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.05.2021/9.07.2021/13.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (№ НИОКТР АААА-Ф19-119021190150-6).

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 «Development of methods of complex therapy for diseases of the musculoskeletal system» (№АААА-Ф19-119021190150-6).

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.

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-6881-9827>

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