

Важные аспекты терапии остеоартрита в период пандемии COVID-19

Лила А.М.^{1,2}, Чучалин А.Г.³, Торшин И.Ю.⁴, Громова О.А.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 117198, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2

Хроническое системное воспаление, существенно обостряющееся при COVID-19 или в условиях принудительной гиподинамии, отрицательно сказывается на состоянии пациентов с остеоартритом (ОА). И наоборот, заболевания, связанные с хроническим воспалением (ОА, ожирение, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дефицит эссенциальных микронутриентов и др.), являются фоном для более тяжелого течения коронавирусной инфекции. У пациентов с таким коморбидным фоном инфицирование вирусом SARS-CoV-2 обостряет хроническое системное воспаление посредством активации инфламмосомы NLRP3 при участии толл-рецепторов (ТЛР). Активация инфламмосомы — центральный механизм формирования так называемого цитокинового шторма, приводящего к пироптозу различных типов клеток и развитию полиорганной патологии, характерной для COVID-19. Кроме того, принудительная гиподинамия (иммобилизационный стресс) способствует развитию саркопении и усилению боли при ОА. Хондропротекторы хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген, ингибируют ТЛР и активацию инфламмосомы, тормозят потерю мышечной массы и могут проявлять прямое противовирусное действие (тормозить репликацию вируса SARS-CoV-2).

Ключевые слова: хондропротекция; остеоартрит; инфламмосома; толл-рецепторы; хондроитина сульфат.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Лила АМ, Чучалин АГ, Торшин ИЮ, Громова ОА.

Важные аспекты терапии остеоартрита в период пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(1):108–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-108-114

Important aspects of osteoarthritis therapy during the COVID-19 pandemic

Lila A.M.^{1,2}, Chuchalin A.G.³, Torshin I. Yu.⁴, Gromova O.A.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ³1, Ostrovitianov Str., Moscow 117998, Russia; ⁴44, Vavilova street, building 2, Moscow 119333, Russia

Chronic systemic inflammation, which is significantly exacerbated by COVID-19 or in conditions of induced physical inactivity, has a great negative effect on the condition of patients with osteoarthritis (OA). Conversely, diseases associated with chronic inflammation (OA, obesity, hypercholesterolemia, bronchial asthma, diabetes mellitus, chronic kidney disease, deficiency of essential micronutrients, etc.) are the background for a more severe course of coronavirus infection. In patients with this comorbid background, infection with SARS-CoV-2 exacerbates chronic systemic inflammation through activation of the NLRP3 inflammasome with the involvement of toll receptors (TLRs). Inflammasome activation is the central mechanism for the formation of the so-called cytokine storm, which leads to pyroptosis of various cell types and the development of multiple organ pathologies characteristic of COVID-19. In addition, induced physical inactivity (immobilization stress) contributes to the development of sarcopenia and increased pain in OA. The chondroprotectors chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured collagen inhibit TLR and inflammasome activation, inhibit muscle mass loss, and may exhibit a direct antiviral effect (inhibit the replication of the SARS-CoV-2 virus).

Key words: chondroprotection; osteoarthritis; inflammasome; toll receptors; chondroitin sulfate.

Contacts: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Lila AM, Chuchalin AG, Torshin IYu, Gromova OA. Important aspects of osteoarthritis therapy during the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):108–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-108-114

Перегрузка систем здравоохранения многих стран во время пандемии COVID-19 негативно повлияла на пациентов с остеоартритом (ОА), независимо от того, заболели они коронавирусной инфекцией или нет [1]. В частности, в период локдаунов в связи с COVID-19 произошла массовая задержка плановых операций эндопротезирования суставов у пациентов с ОА [2]. Например, в Швеции частота таких операций снизилась на 54%, артроскопии — на 42% [3].

В настоящей работе представлены результаты анализа комплекса взаимодействий между ОА и COVID-19. Обсуждается патофизиология COVID-19, на молекулярном уровне описаны взаимосвязи более тяжелого течения COVID-19 с коморбидной патологией (в том числе с ОА и ожирением), рассмотрены перспективы применения хондропротекторов — хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) — для ингибирования толл-рецепторов (ТЛР) при COVID-19, торможения развития саркопении и уменьшения боли у пациентов с ОА.

Взаимосвязь патогенетических механизмов COVID-19 и коморбидных заболеваний

Коморбидность, т. е. наличие у одного пациента нескольких различных заболеваний, связана с тяжелым течением COVID-19, которое может приводить к необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии или летальному исходу [4].

Наличие в организме хронического воспаления сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, интерферон (ИФН) γ , повышающих адгезию и активацию лейкоцитов и распад гранул тучных клеток. Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR, NF- κ B и продуктами метаболизма простагландинов. Нарушения регуляции этих сигнальных каскадов возникают при дефиците цинка, витамина А и других ретиноидов, витамина РР. Использование таких нутрицевтиков, как ХС, ГС и неденатурированный коллаген, может способствовать нормализации процессов регуляции сигнального каскада NF- κ B [1]. Повышение обеспеченности микронутриентами (фолаты, витамин D, витамин В₁, магний, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, L-аскорбат и ГС) приводит к более легкому течению COVID-19 [1]. Принимая во внимание крайне низкое потребление перечисленных микронутриентов в разных странах, восполнение этого дефицита можно считать важным ресурсом повышения эффективности и безопасности профилактики и терапии COVID-19 [5, 6].

ОА, ожирение и цитокиновый шторм при COVID-19

Связь между ОА и патогенезом COVID-19 наиболее наглядно проявляется при рассмотрении коморбидных заболеваний, встречающихся у больных ОА. Так, исследование мультиэтнической когорты россиян ($n=655$, средний возраст 43 ± 14 лет) показало, что многие коморбидные заболевания, включая язвенный колит, атеросклероз, ожирение, мочекаменную болезнь, острый инфаркт миокарда, желчнокаменную болезнь, и др., сопровождаются выраженным воспалительным компонентом. Основными ассоциированными с ОА коморбидными заболеваниями являются желчнокаменная болезнь, хроническая ишемия мозга, атеросклероз, тромбоз. Наличие у пациента 2 из этих 4 болезней соответствует чрезвычайно повышению риска ОА (отноше-

ние шансов, ОШ 56,3; 95% доверительный интервал, ДИ 17,4–181,6; $p < 10^{-20}$) [7]. Связь между ОА, ожирением и другими заболеваниями, ассоциированными с хроническим воспалением, опосредована особыми молекулярными механизмами.

В частности, инфламасома NLRP3 связывает хроническое воспаление, ожирение и утяжеление COVID-19. Инфламасомы представляют собой многобелковые комплексы, участвующие в активации воспалительного ответа, синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ18 и др.), которые вызывают *пироптоз* — особый вид программируемой гибели клеток. Гипертриглицеридемия, сопутствующая ожирению, активирует инфламасомы типа NLRP3, которые инициируют секрецию адипокинов и цитокинов. Инфицирование SARS-CoV-2 ускоряет ранее существовавшее системное воспаление у пациентов с ожирением, ассоциированным с ОА, посредством активации инфламасомы NLRP3 [8]. Инфламасома NLRP3 присутствует преимущественно в макрофагах и дендритных клетках. В большинстве случаев активация NLRP3 регулируется так называемыми патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые распознаются ТЛР (рис. 1).

В процессе активации инфламасомы NLRP3 клетки врожденного иммунитета обнаруживают вирусную РНК SARS-CoV-2 (с помощью ТЛР 3/7). Затем белки TRIF и MYD88 запускают каскады сигнальных путей, что приводит к активации факторов транскрипции NF- κ B и фактора регуляции ИФН (см. рис. 1). Массивный выброс фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ , ИЛ1 β , ИЛ8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина (МХП) 1, так называемый цитокиновый шторм, наблюдаемый в острой фазе у пациентов с COVID-19, связан с избыточной гибелью клеток вследствие пироптоза. SARS-CoV-2 индуцирует NLRP3-зависимый пироптоз в макрофагах, который запускается как через ионный канал виропорин 3a, так и через взаимодействие белка ORF8b с LRR-доменом инфламасомы NLRP3. Именно эти молекулярные механизмы и связаны с индукцией цитокинового шторма, приводящего к тяжелому течению COVID-19 [8].

Для ингибирования инфламасомы при COVID-19, особенно на фоне ожирения и ОА, могут использоваться фармакотерапевтические и нутрицевтические средства. Например, молекулы акалабрутиниба ингибируют фермент тирозинкиназу Брутона, которая непосредственно активирует инфламасому NLRP3. Применение данного препарата у пациентов с тяжелой формой COVID-19 способствовало снижению уровня биомаркеров воспаления в сыворотке крови [9]. Колхицин был успешно протестирован в качестве ингибитора инфламасомы NLRP3: наблюдались повышение выживаемости пациентов с COVID-19, торможение активации каспазы 1 и последующего процессинга ИЛ1 β и ИЛ18 [10].

Однако эти фармакотерапевтические средства и их аналоги, ингибирующие активацию инфламасомы, отличаются высокой токсичностью, которая ограничивает возможность их использования у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Поэтому у больных ОА с ожирением и другой коморбидной патологией для подавления связанной с COVID-19 активации воспаления целесообразно применять нутрицевтические средства: мелатонин, N-ацетилцистеин, цинк, ГС и ХС [11].

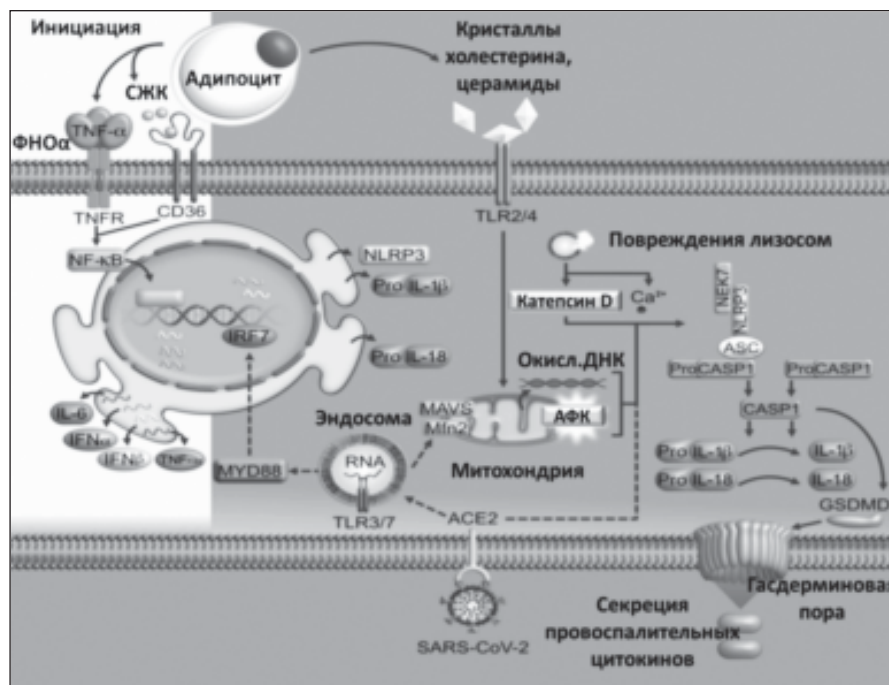


Рис. 1. COVID-19, инфламмасома NLRP3 и пироптоз, стимулируемый ожирением. Пироптоз, в том числе у больных ОА с ожирением, характеризуется образованием пор в клеточной мембране с участием гасдермина D (GSDMD). Образование этих пор приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Вирус SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и другие белки-рецепторы на поверхности клеточной мембраны, широко представленные в жировой ткани, для проникновения в клетки. Интернализация рецепторов с вирусными частицами приводит к активации внутриклеточных TLR, усилению экспрессии провоспалительных цитокинов и олигомеризации инфламмасы NLRP3. Активация инфламмасы NLRP3 наряду с образованием гасдерминовых пор стимулирует набухание клеточной мембраны и пироптоз клеток, особенно макрофагов и лимфоцитов. Гипертриглицеридемия, вызывая активацию TLR на поверхности мембраны клетки, усиливает эти эффекты. СЖК — свободные жирные кислоты; CD36 — мембранный белок, экспрессируемый на поверхности макрофагов, компонент системы врожденного иммунитета; IRF7 — интерферон-регуляторный фактор; MAVS — противовирусный сигнальный белок; Mfn2 — митофузин 2; АФК — активные формы кислорода; NEK7 — киназа, важная для цикла деления клетки и образования митотического веретена; CASP1 — каспаза 1, протеолитический фермент, расщепляющий белки-предшественники ИЛ1 и ИЛ18, индуктор пироптоза; ProCASP1 — белок-предшественник каспазы 1

Fig. 1. COVID-19, NLRP3 inflammasome and obesity-induced pyroptosis. Pyroptosis, including in OA patients with obesity, is characterized by the formation of pores in the cell membrane with the participation of gasdermin D (GSDMD). The formation of these pores leads to the release of pro-inflammatory cytokines. The SARS-CoV-2 virus uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and other receptor proteins on the cell membrane surface, widely present in adipose tissue, to enter cells. Internalization of receptors with viral particles leads to the activation of intracellular TLRs, increased expression of pro-inflammatory cytokines, and oligomerization of the NLRP3 inflammasome. Activation of the NLRP3 inflammasome, along with the formation of gasdermin pores, stimulates swelling of the cell membrane and pyroptosis of cells, especially macrophages and lymphocytes. Hypertriglyceridemia, by causing TLR activation on the cell membrane surface, enhances these effects. FFA, free fatty acids; CD36 is a membrane protein expressed on the surface of macrophages, a component of the innate immune system; IRF7, interferon-regulatory factor; MAVS, antiviral signaling protein; Mfn2, mitofusin 2; ROS, reactive oxygen species; NEK7 is a kinase important for the cell division cycle and the formation of the mitotic spindle; CASP1, caspase 1, proteolytic enzyme that cleaves IL1 and IL18 precursor proteins, pyroptosis inducer; ProCASP1, caspase 1 precursor protein

Глюкозамин ингибирует экспрессию ИЛ1β, нарушая сборку инфламмасы NLRP3 и сохраняя целостность митохондрий. В результате уменьшаются образование активных форм кис-

лорода в митохондриях и активация NF-κB в макрофагах. Пероральный прием глюкозамина в эксперименте снижал концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα в легких у мышей, которым вводили кристаллы мочевой кислоты. Эти результаты позволяют предположить, что использование глюкозамина может предотвращать осложнения, связанные с избыточной активацией инфламмасы NLRP3 при COVID-19 [12].

Перспективы применения ХС для ингибирования TLR при COVID-19

Избыточная активность TLR приводит к хронизации воспаления при ОА. Как показано выше, при COVID-19 избыточная активация инфламмасы является центральным механизмом формирования цитокинового шторма. Поэтому ингибирование TLR может быть перспективным для повышения эффективности терапии и снижения риска цитокинового шторма.

В работе И.Ю. Торшина и соавт. [13] проанализированы механизмы, посредством которых хондропротекторы на основе стандартизированных форм ХС могут уменьшать активность TLR. В частности, результаты хемореактивного анализа позволяют утверждать, что дисахариды ХС ингибируют TLR типов 2/4/7/8/9. С помощью антагонистов TLR4, основанных на производных глюкозамина, можно добиться более высокой стабилизации белок-белкового комплекса TLR4-MD2 и подавления липополисахарид-стимулированного сигнала TLR4. В эксперименте показано, что экзогенный ХС повышал экспрессию структурного белка COMP и снижал экспрессию провоспалительных TLR2, TLR4, NF-κB в хряще [14].

TLR, которые участвуют в процессах активации инфламмасы, могут ингибироваться посредством молекул ХС. Как известно, основной молекулярный механизм действия ХС, в том числе при ОА, — блокада провоспалительного каскада NF-κB [15]. Липополисахариды (ЛПС) патогенных микроорганизмов распознаются TLR и приводят к активации NF-κB, что поддерживает воспаление при ОА и при COVID-19. ЛПС, полученные от паци-

ентов с ОА, использовали для обработки макрофагов линии THP1 в культуре, что вызывало активацию передачи сигналов рецептора TLR2/4 и дозозависимое повышение уровня

ИЛ1β. Данный эффект блокировался при введении раствора ХС в эти клеточные культуры [16].

Связанные с COVID-19 ограничения и саркопения, использование ХС и ГС

Специалисты по спортивной медицине бьют тревогу: негативное влияние гиподинамии, связанной с принудительным ограничением двигательной активности человека, весьма быстро проявляется сразу на нескольких уровнях: в мышечной, сердечно-сосудистой, метаболической, эндокринной и нервной системах [17]. В режиме принудительного ограничения подвижности населения истощение мышц происходит быстро и обнаруживается уже в течение 2 дней (!) вынужденной гиподинамии. Поэтому взрослым с ОА коленного сустава в период локдауна настоятельно рекомендуется ежедневное поддержание хотя бы минимального уровня физической активности (интенсивная ходьба в течение не менее 10 мин) [18].

Потеря мышечной массы при вынужденной гиподинамии связана с денервацией волокон, повреждением нервно-мышечных соединений, подавлением синтеза белков и усилением распада мышечного белка. Принудительная гиподинамия также отрицательно влияет на гомеостаз глюкозы, поскольку даже несколько дней уменьшения общего числа шагов или чрезмерно длительный постельный режим снижают чувствительность к инсулину (главным образом, в мышцах). Кроме того, аэробная емкость организма нарушается на всех уровнях усвоения кислорода: от сердечно-сосудистой системы (включая периферическое кровообращение) до окислительной функции скелетных мышц. Нарушения энергетического баланса при гиподинамии связаны с интенсификацией отложения жировой ткани и нарастающим системным воспалением, усугубляющим потерю мышечной массы. Важно отметить, что эти пагубные последствия принудительной гиподинамии могут быть уменьшены при регулярном выполнении индивидуально подобранного комплекса физических упражнений [17]. При этом для поддержания анаболических процессов в мышцах необходимы не только адекватные физические нагрузки, но и диета, содержащая достаточное количество микронутриентов.

Молекулярные механизмы действия хондропротекторов ХС и ГС при саркопии исследовались в систематическом анализе 31 625 публикаций по данной проблеме [19]. Взаимодействуя с рецептором CD44, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный фактор NF-κB, уровень которого повышен при атрофии мышц. Кроме того, ХС/ГС предоставляют «строительный» материал для регенерации соединительной ткани вокруг миоцитов. TLR4 характеризуется повышенной экспрессией при старении, что сопровождается

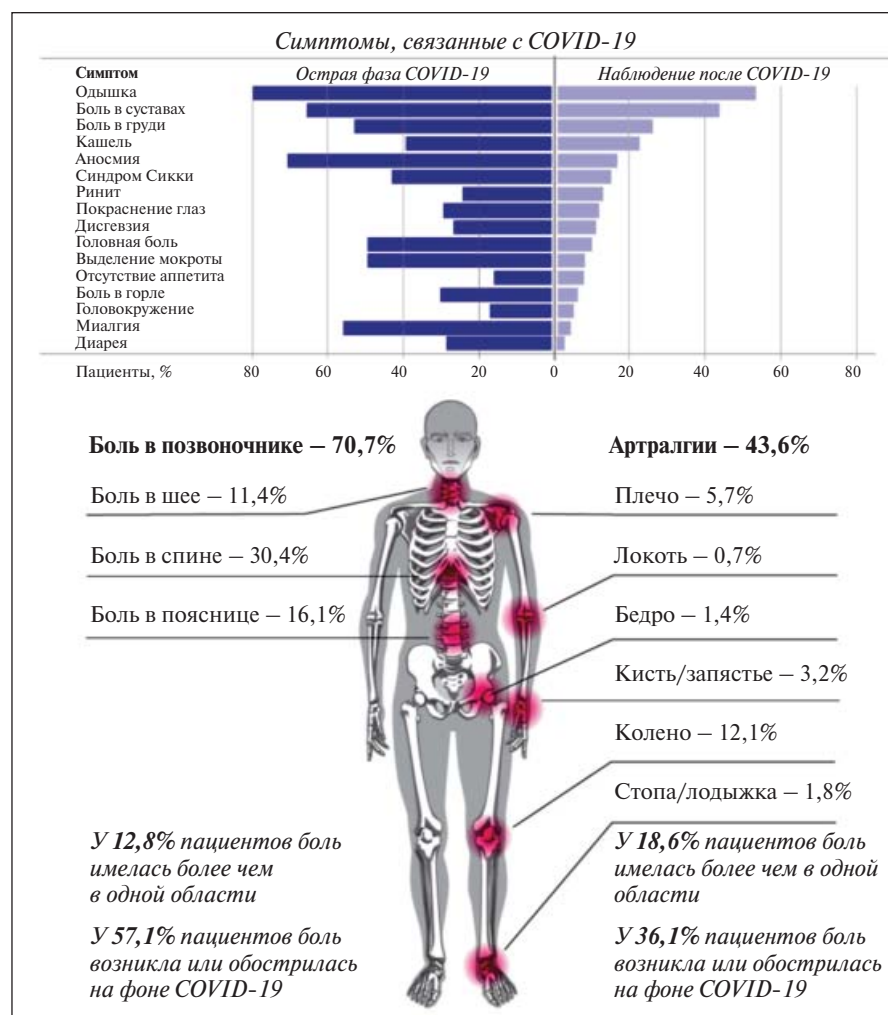


Рис. 2. Частота болевой симптоматики (в том числе боли в суставах) при COVID-19 [22–24]

Fig. 2. Frequency of pain symptoms (including joint pain) in COVID-19 [22–24]

снижением чувствительности к инсулину, уменьшением объема и силы мышц [19].

У пациентов с ОА коленного сустава ($n=36$, возраст 50–70 лет) прием ГС *per os* (1500 мг/сут, 12 нед) уменьшал боль и увеличивал мышечную силу при проведении тренировок с отягощением. На фоне такой терапии максимальная работа концентрических мышц увеличивалась на 0,24 Дж/кг по сравнению с плацебо (95% ДИ 0,06–0,42; $p=0,01$) [20].

Эффективность терапии с использованием парентеральной формы ХС (Хондрогард) изучалась у пациентов с ОА коленного сустава II стадии и функциональной недостаточностью суставов 1-й степени ($n=82$). Пациенты 1-й группы ($n=42$) получали Хондрогард 100 мг в 1 мл внутримышечно через день, первые 3 инъекции – по 1 мл, при хорошей переносимости начиная с 4-й инъекции – по 2 мл (курс лечения – 25 инъекций, 50 дней); пациентам 2-й группы ($n=40$) назначали целекоксиб в дозе 200 мг/сут с возможностью ее снижения до 100 мг/сут и отказа от лечения. Терапия препаратом Хондрогард хорошо переносилась пациентами и сопровождалась значимым улучшением балльной оценки интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (U-тест=7,79; $p<0,0001$), уменьшением степени тяжести ОА по индексам

Лекена (U-тест=7,79; $p<0,0001$) и WOMAC (U-тест=7,12; $p<0,0001$). Показано уменьшение числа сочетанных признаков синовита и тендинита в 1-й группе в сравнении со 2-й. У пациентов, получавших Хондрогард, также зарегистрировано выраженное улучшение показателей подшкал индекса Лекена («Боль и дискомфорт», «Дистанция ходьбы», «Повседневная активность») и WOMAC [21].

Усиление болевых ощущений у пациентов с ОА в период COVID-19

Результаты российского исследования пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями ($n=156$) показали негативное влияние перенесенного COVID-19 на течение заболеваний суставов, которое ухудшилось у 39,7% обследованных [22]. Боль в суставах встречается почти у 70% пациентов в острой фазе COVID-19 и у 18–27% при постковидном синдроме, миалгии – у 52–60% и у 10–20% больных соответственно (рис. 2) [23, 24].

Доказано негативное влияние локдаунов, вводимых для профилактики COVID-19, на выраженность болевых ощущений и функциональный статус пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов [25]. У пациентов с ОА коленного сустава наблюдалось более быстрое прогрессирование боли, чем у страдающих ОА тазобедренного сустава [25]. При этом большинство пациентов с ОА готовы были принять повышенный риск заражения SARS-CoV-2, но не откладывать плановую операцию эндопротезирования сустава [26].

Хондропротекторы ХС и ГС, подавляя воспалительные изменения, могут способствовать уменьшению болевых ощущений у пациентов с ОА в условиях принудительной гиподинамии. ХС и ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов. Связываясь с рецептором CD44, ХС и ГС ингибируют провоспалительный транскрипционный фактор NF- κ B, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулируют синтез IgA в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопэтина и ИФН [27].

Применение ХС и ГС тормозит синтез провоспалительных простагландинов, участвующих в формировании боли. Комбинация ГС и ХС приводит к снижению уровня простагландина E_2 в синовиальной жидкости. В рандомизированном исследовании пациенты с болезненностью в суставах и со смещением диска по данным магнитно-резонансной томографии получали комбинацию ГС 1500 мг/сут и ХС 1200 мг/сут или трамадол 50 мг/сут (контрольная группа). Через 8 нед отмечено значимое снижение уровня простагландина E_2 в группе ХС + ГС [28].

В метаанализе 8 контролируемых исследований ($n=771$, средний возраст $53,6\pm 6,2$ года) оценивались результаты применения стандартизированного препарата ХС (Хондрогард) в комплексной терапии ОА. На фоне лечения отмечались существенное уменьшение боли по ВАШ, а также положительная динамика по индексу Лекена и WOMAC [29].

Перспективным направлением лечения ОА является совместный прием ХС/ГС с неденатурированным коллагеном. Препараты коллагена применяются у пациентов с различными заболеваниями – ОА, саркопения, ревматоидный артрит. Они могут давать особенно благоприятные результаты при сочетании этих заболеваний с COVID-19 [30].

Стандартизированные экстракты неденатурированного

коллагена II типа (НКП) являются основой современных хондропротекторных препаратов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НКП способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, индуцирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами, НКП ускоряет реконструкцию матрикса суставного хряща и подавляет провоспалительное действие эндогенных коллагенов. Этот эффект может быть усилен за счет назначения НКП в комбинации с ХС/ГС, которые имеют иные механизмы действия [30].

Другие аспекты терапевтического влияния ХС и ГС при COVID-19

Глюкозамин является неотъемлемым компонентом полисахаридных цепей ХС. При попадании ХС в организм происходит его последовательный гидролиз до олигосахаридов, затем дисахаридов, которые могут метаболизироваться до глюкозамина и глюкуроновой кислоты [15]. Поэтому ХС можно рассматривать как особую фармацевтическую форму, которая приводит к замедленному высвобождению глюкозамина в процессе биотрансформаций молекул ХС в организме.

Хемореактомный скрининг 2752 препаратов позволил выявить 20 микронутриентов, которые оказывают *прямое противовирусное действие* (ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero E6) в сочетании с минимальными побочными эффектами [31]. Среди этих «антикоронавирусных» микронутриентов (β -каротин, ретинол, УС и др.) ГС характеризовался наилучшим профилем безопасности, в том числе минимальным влиянием на ворм здоровых людей.

Кроме того, ГС оказывает *положительное действие на микробиом кишечника*. Существующий у пациента дисбиоз кишечника облегчает инвазию коронавирусов [32].

Был проведен сравнительный хеомикробиомный анализ ГС, диклофенака, ацетилсалициловой кислоты и других пребиотиков. Ингибирование болезнетворных бактерий микробиома молекулой ГС способствует уменьшению выраженности хронического системного воспаления и гиперактивации TLR [33].

Заключение

Характерной чертой тяжелого течения COVID-19 у больных ОА является неконтролируемая воспалительная реакция организма, приводящая к обострению ОА. Принудительная гиподинамия усугубляет деструктивные процессы в хрящевой ткани суставов, ослабляет мышцы, снижает вентиляцию легких и сердечно-сосудистый кровоток. Профилактика обострений ОА в период COVID-19, как и последующая реабилитация пациентов с ОА, перенесших эту инфекцию, должны включать как адекватную двигательную активность, так и хондропротективную терапию.

ХС и ГС не только оказывают благоприятное воздействие на пораженный сустав, но и способствуют снижению активности системного воспаления. Вирусемия SARS-CoV-2 обостряет системное воспаление посредством активации инфламмосомы NLRP3 через TLR, а также индуцирует гибель клеток различных тканей за счет пироптоза. Системное противовоспалительное действие ХС и ГС заключается в ингибировании биологических эффектов TLR2/4/8.

Представленные в настоящей работе перспективы при-

менения хондропротекторов при ОА в условиях COVID-19 относятся только к препаратам на основе фармацевтических субстанций ХС/ГС с высокой степенью очистки от неорганических и органических примесей и стандартизации состава. Например, препарат Хондрогард (ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) производится на основе фармацевтической субстанции, содержащей 99,9% ХС, полученной из хрящей быка, стандартизированной по распределению молекулярных масс ХС (15–17 кДа) и по сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата). Отсутствие гепатотоксичных и нефротоксичных примесей в данной субстанции ХС является одним из факторов безопасности дол-

говременного применения препарата. Более того, стандартизированные ХС/ГС могут проявлять гепатопротекторные (устранение гиперлипидемии, повышение экспрессии липолитического гепатокина ФРФ21, таргетное действие на сигнальный путь FGF19-FGFR4, снижение уровня провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, МХП1 и СРБ, влияние на каскад арахидоновой кислоты и нейтрализация аммиака) и нефропротекторные (восполнение дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибирование синтеза провоспалительного оксида азота в макрофагах, модуляция активности процессов О-гликозилирования) свойства, что особенно важно в период COVID-19 [34, 35].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавируса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronavirus]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p.].
2. Dell'Isola A, Kiadaliri A, Turkiewicz A, et al. The impact of first and second wave of COVID-19 on knee and hip surgeries in Sweden. *J Exp Orthop*. 2021 Aug 13;8(1):60. doi: 10.1186/s40634-021-00382-7.
3. Cherry L, Gates L, Culliford D, et al. COVID-19 lockdown disrupts support networks integral to maintaining foot health: a mixed-methods study. *J Foot Ankle Res*. 2021 Jun 30;14(1):46. doi: 10.1186/s13047-021-00486-4.
4. Mendy A, Apewokin S, Wells AA, Morrow AL. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020 Jun 27:2020.06.25.20137323. doi: 10.1101/2020.06.25.20137323.
5. Гусев ЕИ, Захарова ИН, редакторы. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 736 с. [Gusev EI, Zakharova IN, redaktory. *Vitamin D. Smena paradigm* [Vitamin D. Paradigm shift]. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 736 p.].
6. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo* [Micronutrients and reproductive health. Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p.].
7. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):28-39. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Prospects of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and trace element status. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):28-39. (In Russ.)].
8. Lyppez-Reyes A, Martinez-Armenta C, Espinosa-Vélazquez R, et al. NLRP3 Inflammation: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 30;11:570251. doi: 10.3389/fimmu.2020.570251.
9. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 Jun 5;5(48):eabd0110. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0110. Epub 2020 Jun 5.
10. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1286-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712. Epub 2020 Jul 30.
11. McCarty MF, Iloki Assanga SB, Lewis Lujan L, et al. Nutraceutical Strategies for Suppressing NLRP3 Inflammation Activation: Pertinence to the Management of COVID-19 and Beyond. *Nutrients*. 2020 Dec 25;13(1):47. doi: 10.3390/nut13010047.
12. Chiu HW, Li LH, Hsieh CY, et al. Glucosamine inhibits IL-1 expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2019 Apr 3;9(1):5603. doi: 10.1038/s41598-019-42130-z.
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):123-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
14. Korotkyi O, Huet A, Dvorshchenko K, et al. Probiotic Composition and Chondroitin Sulfate Regulate TLR2/4-Mediated NF- κ B Inflammatory Pathway and Cartilage Metabolism in Experimental Osteoarthritis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Aug;13(4):1018-32. doi: 10.1007/s12602-020-09735-7. Epub 2021 Jan 18.
15. Лила 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 chondroguard 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
16. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF- κ B activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jan;25(1):166-74. doi: 10.1016/j.joca.2016.08.012
17. Narici M, Vito G, Franchi M, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci*. 2021 Apr;21(4):614-35. doi: 10.1080/17461391.2020.1761076. Epub 2020 May 12.
18. Jakiela JT, Waugh EJ, White DK. Walk At Least 10 Minutes a Day for Adults With Knee Osteoarthritis: Recommendation for Minimal Activity During the COVID-19 Pandemic. *J Rheumatol*. 2021 Feb;48(2):157-9. doi: 10.3899/jrheum.200914. Epub 2020 Aug 15.
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
20. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Aug;92(8):1185-93. doi: 10.1016/j.apmr.2011.03.009.
21. Сарвилина ИВ. Об эффективности применения парентеральной формы хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом при функциональной недостаточности суставов 1-й степени. Врач. 2022;33(1):31-40. [Sarvilina IV. On the effectiveness of the parenteral form of chondroitin sulfate in patients

- with osteoarthritis with functional joint insufficiency of the 1st degree. *Vrach*. 2022;33(1):31-40. (In Russ.).
22. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/АРР COVID-19 и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2021;59(6):666–75.
- [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, et al. The course and outcomes of COVID-19 in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: preliminary data from the COVID-19 NIIR/ARR register and literature review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(6):666–75. (In Russ.).]
23. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
24. Bakilan F, Gokmen IG, Ortanca B, et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14734. doi: 10.1111/ijcp.14734. Epub 2021 Aug 18.
25. Endrasser F, Brait M, Linser M, et al. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Aug;28(8):2435-43. doi: 10.1007/s00167-020-06104-3. Epub 2020 Jun 18.
26. Alhassan E, Siaton BC, Hochberg MC. Did COVID-19 impact osteoarthritis – clinical perspective? *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jan 1;34(1):68-72. doi: 10.1097/BOR.0000000000000851.
27. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
28. Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2015;20(3):e278-e283.
29. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of osteoarthritis treatment with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):18-29. (In Russ.).]
30. Wang H. A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies. *Polymers (Basel)*. 2021 Nov 9;13(22):3868. doi: 10.3390/polym13223868. PMID: 34833168
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Журавлев ЮИ. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):191-211. [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactomic screening of the effects of pharmacological drugs on SARS-CoV-2 and human virom as an information basis for decision-making on COVID-19 pharmacotherapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(2):191-211. (In Russ.).]
32. Громова ОА, Торшин ИЮ, Чучалин АГ, Максимов ВА. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретенного иммунитета. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):66-73. [Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov VA. Microbiome, probiotics and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;188(4):66-73. (In Russ.).]
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Наумов АВ, Максимов ВА. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(3):270-82. [Gromova OA, Torshin IYu, Naumov AV, Maksimov VA. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(3):270-82. (In Russ.).]
34. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА. Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(4):515-25. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(4):515-25. (In Russ.).]
35. Торшин ИЮ, Лиля 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 pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):23-34. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.11.2021/21.12.2021/29.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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.

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.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Чучалин А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>