

Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов

Минасов Т.Б.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}, Назаренко А.Г.⁴, Сарви́лина И.В.⁵, Загородний Н.В.^{4,6}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва; ⁵ООО «Медицинский центр «Новомедицина»,

Ростов-на-Дону; ⁶ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;

⁵Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74;

⁶Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель работы — изучение морфологических проявлений действия парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата (ХС) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) при проведении тотального эндопротезирования (ТЭ) КС.

Пациенты и методы. В открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование включено 67 пациентов (24 мужчины и 43 женщины в возрасте 41 года — 73 лет) с ОА КС III стадии и функциональной недостаточностью 2-й степени. В 1-ю (контрольную) группу вошли 35, во 2-ю (основную) группу — 32 больных. При включении в исследование все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартной суточной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно, за 2 мес до проведения ТЭ КС, получали парентеральную форму хондроитина сульфата (ХС, Хондрогард®) внутримышечно через день: первые 3 инъекции в дозе 100 мг/сут; при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, в дозе 200 мг/сут (курс — 25 инъекций). Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, индексу WOMAC, функциональный статус по шкале KOOS и индексу Лекена, выполнялись стандартная рентгенография и магнитно-резонансная томография КС с оценкой времени T2-релаксации. ТЭ КС осуществляли по методике С. Ranawat.

Результаты и обсуждение. В отличие от пациентов, принимавших только НПВП, у больных, получавших ХС в течение 50 дней за 2 мес до операции, отмечены признаки адаптивной перестройки во всех слоях сохранившегося объема гиалинового хряща и уменьшение выраженности воспаления синовиальной оболочки на момент проведения ТЭ КС

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение парентеральной формы ХС (Хондрогард®) по описанной схеме за 2 мес до проведения ТЭ КС с целью улучшения морфологических характеристик хрящевой и синовиальной ткани в суставах контралатеральной нижней конечности с учетом увеличения нагрузки на нее в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалиновый хрящ; синовиальная оболочка; морфология; хондроитин сульфат; эндопротезирование.

Контакты: Тимур Булатович Минасов; m004@yandex.ru

Для ссылки: Минасов ТБ, Ли́ла АМ, Назаренко АГ и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. Современная ревматология. 2022;16(6):55–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63

Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis

Minasov T.B.¹, Lila A.M.^{2,3}, Nazarenko A.G.⁴, Sarvilina I.V.⁵, Zagorodniy N.V.^{4,6}

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow;

⁵Medical Center Novomeditina LLC, Rostov-on-Don; ⁶RUDN University, Moscow

¹3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia;
⁵74, Socialist Street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ⁶6, Miklukho-Maclay Street, Moscow 117198, Russia

Objective: to study the morphological reflection of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate (CS) action in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joints (KJ) during total knee arthroplasty (TA).

Patients and methods. An open, prospective, controlled, randomized study included 67 patients (24 men and 43 women aged 41–73 years) with stage III knee OA and grade 2 functional insufficiency. The 1st (control) group included 35 patients, the 2nd (main) group included 32 patients. At baseline of the study, all patients were taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at a standard daily dose. Patients of the 2nd group 2 months before the TA of KJ, additionally received a parenteral form of CS (Chondroguard®), intramuscularly every other day: the first 3 injections at a dose of 100 mg/day; and if tolerability was good starting from the 4th injection, at a dose of 200 mg/day (course — 25 injections).

The intensity of pain was assessed according to the visual analog scale, WOMAC index, functional status according to the KOOS (Knee and Osteoarthritis Outcome Score) scale and the Lequesne index, standard radiography and magnetic resonance imaging of the knee joint were performed with an assessment of the T2 relaxation time. TA KJ was carried out according to C. Ranawat method.

Results and discussion. In contrast to patients who took only NSAIDs, in patients who received CS during 50 days within 2 months before surgery, there were signs of adaptive restructuring in all layers of the preserved volume of hyaline cartilage and a decrease in the synovial membrane inflammation at the time of TA of KJ.

Conclusion. The obtained results allow us to recommend the use of the parenteral form of CS (Chondroguard®) according to the described scheme within 2 months before the TA of KJ in order to improve the morphological characteristics of cartilage and synovial tissue in the joints of the contralateral lower limb, taking into account the increase in the load on it in the postoperative period.

Keywords: osteoarthritis; hyaline cartilage; synovial membrane; morphology; chondroitin sulfate; arthroplasty

Contact: Timur Bulatovich Minasov; m004@yandex.ru

For reference: Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63

Демографические процессы, происходящие в современном обществе, приводят к резкому увеличению в популяции частоты заболеваний опорно-двигательной системы. Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов. Он характеризуется болью и тугоподвижностью в суставах, развитием функциональной недостаточности (ФН) и ухудшением качества жизни пациентов [1, 2]. ОА — одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью, а у пациентов старших возрастных групп — ведущая причина госпитализации. Распространенность ОА увеличивается в связи со старением населения и повышением частоты ожирения [3]. У людей в возрасте 65 лет ОА встречается в 7,5–40% случаев [4]. За последние 20 лет в России произошло удвоение количества пациентов с ОА. В настоящее время доля ОА в общей структуре ревматических заболеваний в России составляет 45–49% [5]. В большом числе наблюдений ОА является коморбидной патологией наряду с сердечно-сосудистыми и эндокринными болезнями.

ОА коленного сустава (КС) страдает более 250 млн человек во всем мире [6]. Среди хронических заболеваний ОА тазобедренного сустава и КС занимает 11-е место в мире по количеству пациентов с инвалидностью и 38-е место по влиянию на число лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability adjusted life years, DALY) [7]. Сегодня ОА крупных суставов нижних конечностей — основная причина хронического болевого синдрома у пациентов старшего возраста [8]. Распространенность хронической боли в старших возрастных группах колеблется от 27 до 86% [9, 10].

В литературе представлено много разных точек зрения на этиологию, патогенез и подходы к терапии ОА [11, 12].

Важное значение для понимания как патогенеза заболевания, так и реабилитации после эндопротезирования сустава имеют состояние субхондральной кости и системный минеральный обмен [13, 14].

Морфологическим субстратом ОА любого фенотипа является прогрессивное разрушение гиалинового хряща, которое приводит к нарушению биомеханических взаимоотношений в сегменте. Применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА сопряжено с риском неблагоприятных реакций, что обосновывает необходимость изучения альтернативных подходов к купированию болевого синдрома в остром периоде заболевания, а также к базисной терапии.

Декомпенсированная форма ОА КС [15] является основным показанием для тотального эндопротезирования (ТЭ), потребность в котором в Российской Федерации, как и во всем мире, неуклонно растет [16]. Во всех странах стремительно увеличивается число операций по замене КС искусственным эндопротезом [17]. Наиболее частая причина первичного ТЭ КС — ОА, на поздних стадиях развития которого данная операция является единственным методом устранения боли и предупреждения инвалидности. Однако даже при хирургическом вмешательстве, выполненном на высоком профессиональном уровне, у большинства пациентов после ТЭ КС длительно сохраняются функциональные нарушения, если в послеоперационном периоде не проводятся необходимые реабилитационные мероприятия [18, 19].

Известно, что после операции удовлетворены купированием болевого синдрома только 72–86% пациентов, а функцией оперированного сустава — 70–84% [20, 21]. ТЭ остается методом выбора при декомпенсированных формах ОА, в то же время риск осложнений, связанных с этим лече-

нием [17], требует изучения как эффективности двигательной реабилитации пациентов [22, 23], так и органосохраняющих подходов [8, 16].

Считается, что симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) способны восполнить дефицит субстратов для синтеза матрикса гиалинового хряща, который приводит к неэффективности его регенерации. Поэтому лечение SYSADOA при ОА можно рассматривать как заместительную терапию с субстратной специфичностью [8, 16].

Сегодня не вызывает сомнений эффективность хондроитина сульфата (ХС), для которого доказаны способность к абсорбции из кишечника и проникновение в суставные ткани после приема внутрь и парентерального введения. Терапевтический эффект ХС продемонстрирован с максимальным уровнем достоверности доказательств — 1, а его назначение имеет максимальную убедительность рекомендаций — А [16, 22, 23, 24]. Несомненно, важное значение в понимание данного факта внесли фундаментальные открытия в области молекулярной биологии конца XX в., которые обнаружили влияние сульфатированных гликозаминогликанов не только на клеточные, но и на молекулярные механизмы аутоиммунных воспалительных реакций, в частности, выявлено их ингибирующее действие на транскрипционный ядерный фактор κB [16].

Средства, содержащие ХС, применяют в качестве базисной терапии ОА. Они относятся к SYSADOA и, согласно АТХ-классификации, входят в группу M01AX Нестероидные противовоспалительные препараты другие [24–26]. Большая часть ХС производится в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [27]. Внутримышечное (в/м) введение ХС позволяет увеличить его биодоступность, что может не только повышать эффективность терапии, но и приводить к более быстрому развитию симптоматического эффекта. В Российской Федерации доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях [28]. Фармакокинетические характеристики парентеральной формы ХС (большой объем распределения, длительный период полувыведения, большая площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время», длительная экскреция с мочой) свидетельствуют о высокой степени биодоступности препарата, что ускоряет время наступления обезболивающего эффекта, который наблюдается в среднем через 3–4 нед после начала терапии (25–30 инъекций).

Представлены экспериментальные и клинические подтверждения перспективности использования ХС в периоперационный период [29]. Применение стандартизированных препаратов ХС (например, Хондрогард®) при подготовке к ТЭ суставов и в период послеоперационной реабилитации потенциально может улучшить исходы операции.

Цель работы — исследование морфологических проявлений действия высокоочищенного ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) у пациентов с ОА КС при проведении ТЭ КС.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование, которое было одобрено локальными этическими комитетами ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа), ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии» (Уфа), протокол №1/02 от 01.02.2022 г.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 75 лет; наличие рентгенологически подтвержденного ОА КС III стадии по Kellgren—Lawrence, соответствующего классификационным критериям ОА КС и диагностическим критериям ОА КС EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; ФН 2; декомпенсированная форма заболевания (общий счет 25 по скрининг-системе) [15]; отсутствие любых заболеваний суставов в период до появления ОА КС; интенсивность боли в покое 40 мм и при ходьбе 55 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); функциональный индекс Лекена >8 и <13 баллов; отсутствие терапии препаратами из группы SYSADOA на протяжении минимум 60 дней до включения в исследование; подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: впервые возникшая боль в суставах в течение ближайших 3 нед; боль при ходьбе <40 мм по ВАШ; ОА I—II стадии по Kellgren—Lawrence; хирургическое лечение в анамнезе; аутоиммунные, онкологические заболевания, болезни крови; наличие грубых и обширных посттравматических рубцов, спаянных с подлежащей костью в области КС; признаки острого тромбофлебита; психические нарушения; умеренные и тяжелые когнитивные нарушения; болезнь Паркинсона; обострение сердечно-сосудистых заболеваний; высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин; декомпенсированная стадия сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы; печеночная недостаточность; старческая астения; гипергидратация; жалобы на диспепсию; обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год; хронический эрозивный гастрит; COVID-19, перенесенный в последние 6 мес; лечение пероральными формами ХС и/или глюкозаминном, диацереином, неомыляемыми соединениями авокадо и сои; индивидуальная непереносимость ХС, НПВП; участие в другом клиническом исследовании по препаратам из группы SYSADOA, НПВП, диацереину, неомыляемым соединениям авокадо и сои в течение 60 дней до начала исследования; наличие административных препятствий для включения в исследование.

Клиническое исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии», ООО «Медицинский центр «Новомедицина».

В исследование включено 67 пациентов (24 мужчины и 43 женщины в возрасте 41 года — 73 лет) с ОА КС III стадии по Kellgren—Lawrence и ФК 2, наблюдавшихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2020 по 2022 г. В 1-ю (контрольную) группу вошли 35, во 2-ю (основную) группу — 32 больных ОА КС. Все пациенты при

Характеристика больных ОА Characteristics of patients with knee OA

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=32)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [52; 67,5]	57 [49; 68]	0,72
Женщины, n (%)	21 (60)	22 (68,7)	0,06
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [26,4; 29,4]	26,5 [24; 31,2]	0,06
Число коморбидных заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,43
Индекс коморбидности Charlson, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [5; 6]	5 [5; 6]	0,85
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 13]	10,5 [8; 13]	0,06
Интенсивность боли при ходьбе по ВАШ, мм, М±SD (min-max)	64,0±8,9 (55–80)	67,5±9,7 (55–80)	0,88
Интенсивность боли в покое по ВАШ, мм, М±SD (min-max)	41,5±1,7 (39–44)	41±1,7 (39–44)	0,39
Боль по WOMAC, мм, М±SD (min-max)	230±2,9 (226–234)	228,9±2,9 (226–234)	0,18
Индекс Лекена, М±SD (min-max)	11±0,8 (10–12)	10,9 ±0,8 (10–12)	0,72
Интенсивность боли по KOOS, М±SD (min-max)	26±6,7 (12–35)	24,1±5,9 (11–36)	0,08
Время T2-релаксации, мс, М±SD (min-max)	39,6±1,0 (38–41)	39,7±1,3 (38–42)	0,80
III рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence, n (%)	32 (100)	35 (100)	–
2-я степень ФН, n (%)	32 (100)	35 (100)	–

включении в исследование принимали НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно получали парентеральную форму ХС (Хондрогад®) в/м через день: первые 3 инъекции в дозе 100 мг/сут, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, в дозе 200 мг/сут (курс – 25 инъекций) за 2 месяца до проведения ТЭ КС.

При включении в клиническое исследование оценивались интенсивность боли по ВАШ и индексу WOMAC, функциональное состояние КС и активность пациента в повседневной и спортивной жизни по шкале KOOS (Knee and Osteoarthritis Outcome Score) и индексу Лекена. Проводилась рентгенография КС в прямой и боковой проекциях [5]. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) КС выполняли на аппарате Toshiba Medical Systems “Excelart Vantage” 1,5Т (Япония). Оценку суставного хряща осуществляли по классификации Международного общества репарации суставного хряща (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS), в соответствии с которой выделяют четыре стадии изменений хряща по данным МРТ [30]. МРТ выполняли с T2-картированием и вычислением времени T2-релаксации, которое отражает темпы дегенеративных изменений в хрящевой ткани.

ТЭ КС проводилось на основе данных рентгенометрического анализа по методике С. Ranawat: операция планировалась с учетом угла отклонения анатомической и механической оси бедренной кости (3–9°) [31]. Применяли системы полусвязанной фиксации без сохранения крестообразных связок. Выполняли парapatеллярный доступ к суставу, релиз мягких тканей, вскрытие канала бедренной кости, резекцию эпифизов бедренной (с внутренней навигацией) и большеберцовой (с наружной навигацией) костей и цементную фиксацию компонентов эндопротеза. При на-

личии остеофитов проводилась краевая моделирующая резекция надколенника.

Для морфологического анализа были получены биообразцы субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы. Для гистологического исследования биообразцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм готовили на микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином. Структура хряща изучалась с помощью цифрового сканирующего микроскопа 3DHISTECH Panoramic 250 Flash (Carl Zeiss, Германия) с увеличением 125 и 250. Количественный анализ морфологических параметров проведен при помощи пакета ImageJ 1.46 (<https://imagej.nih.gov/ij/>). Расчеты выполнены с учетом рекомендаций по стереометрическому анализу. Выраженность синовита оценивали по гистопатологической шкале синовита (General Synovitis Score, GSS) [32].

Статистическую обработку материала исследования проводили в среде пакета статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Рандомизацию в исследовании выполняли методом стратифицированной случайной выборки на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, масса тела, рост, пол, среднее число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, ФН по KOOS и индексу Лекена, продолжительность обострения болевого синдрома в КС, рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence). Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с применением теста Колмогорова–Смирнова. Описательный анализ исследования, оценка эффективности и безопасности терапии включали основные статистические показатели –

медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, для сравнения частоты признака применяли точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице. Пациенты основной и контрольной групп статистически значимо не различались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), среднему числу коморбидных заболеваний и индексу коморбидности Charlson, длительности ОА, интенсивности боли по ВАШ, шкале KOOS, индексу WOMAC, функциональному индексу Лекена, рентгенологической стадии ОА по Kellgren–Lawrence, времени T2-релаксации, ФН.

Результаты гистологического исследования у пациентов основной и контрольной групп представлены на рис. 1–8. У пациентов контрольной группы при гистологическом исследовании гиалинового хряща бедренной (рис. 1, а, б) и большеберцовой (рис. 1, в, г) костей выявлены значительные участки деструкции, преимущественно в поверхностной и глубокой зонах. В хряще бедра под поверхностным слоем, содержащим одиночные клетки, ткань заполнена многочисленными хаотично расположенными клетками. Хондроциты имеют признаки апоптоза, количество клеток – не более 2. В промежуточной зоне формируются деформированные остеоны, в глубокой зоне хряща, на границе с костью, встречаются участки с дистрофическими изменениями в виде запустевших лакун. Межклеточный матрикс воспринимает красители слабо и неравномерно: встречаются участки гомогенного, равномерно окрашенного основного вещества и участки с частично нарушенными тинкториальными свойствами. Отмечается значительное количество капиллярных петель, проникающих в хрящевую ткань со стороны субхондральной кости (см. рис. 1, а, б). Таким образом, у пациентов контрольной группы структура суставного хряща бедренной кости на момент проведения ТЭ КС имела множественные проявления дегенеративных изменений.

У них также обнаружены значительные зоны оссификации преимущественно в глубокой и промежуточной зоне гиалинового хряща большеберцовой кости с формированием деформированных остеонов (см. рис. 1, в, г). Поверхностная зона хряща большеберцовой кости разрушена. В центре он представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками. Глубже располагается бесструктурный матрикс с редкими клеточными кластерами пролиферирующих клеток. В глубокой зоне отсутствуют типичные колонковые структуры, клетки располагаются поодиночке. В этой зоне матрикс окрашивается дискретно (см. рис. 1 в), хрящ представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками и кластерами пролиферирующих фибробластоподобных клеток с остатками структуры гиалинового хряща в глубокой зоне и значительными участками оссификации.

Обнаружены признаки выраженного хронического экссудативного воспаления с полнокровием сосудов на уровне посткапилляров и венул (рис. 5, а), а также формирование участков склерозирования и рубцевания за счет аморфных коллагеновых фибрилл, характерных для рыхлой неоформленной соединительной ткани на различных этапах ее диф-

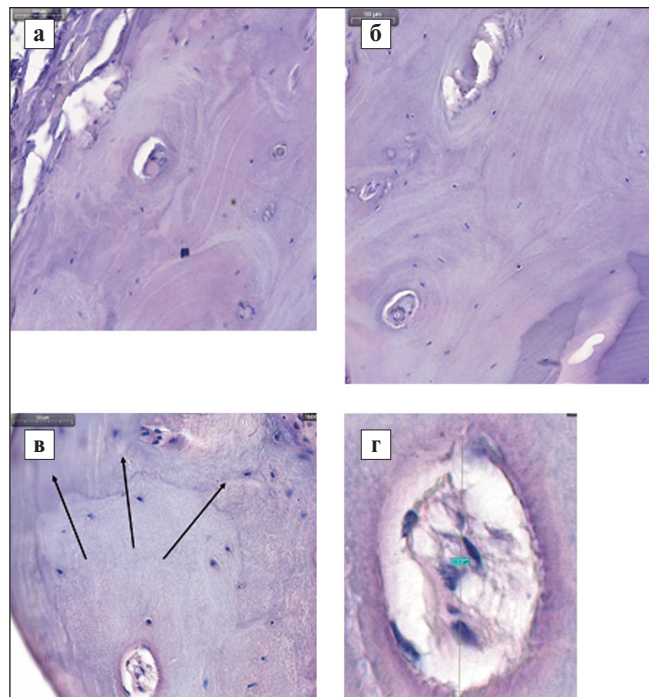


Рис. 1. Гиалиновый хрящ больных контрольной группы: а – участки оссификации и атрофии (бедренная кость); б – формирование остеонов (бедренная кость); в – инвазия остеоидной ткани в гиалиновый хрящ (стрелки; большеберцовая кость); г – заверсов канал (большеберцовая кость)²

Fig. 1. Hyaline cartilage of patients in the control group: а – areas of ossification and atrophy (femur); б – formation of osteons (femur); в – invasion of osteoid tissue into hyaline cartilage (arrows; tibia); d – haversian canal (tibia)

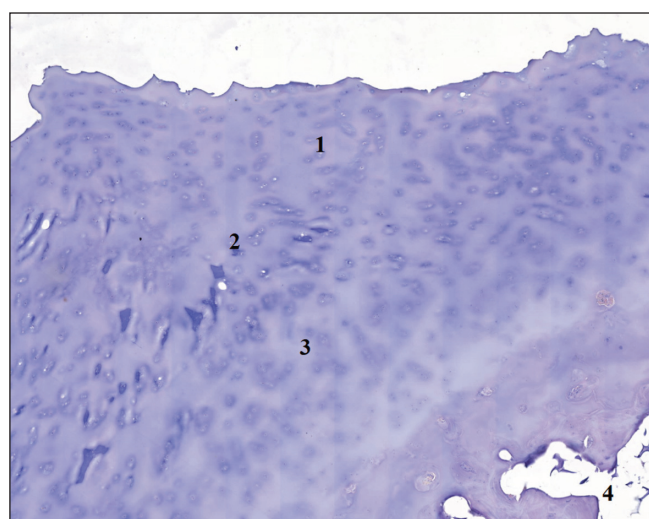


Рис. 2. Гиалиновый хрящ (бедренная кость) больных основной группы. Элементы адаптивной перестройки: 1 – поверхностная зона, 2 – промежуточная зона, 3 – глубокая зона, 4 – субхондральная кость

Fig. 2. Hyaline cartilage (femur) of patients in the main group. Elements of adaptive restructuring: 1 – superficial zone, 2 – intermediate zone, 3 – deep zone, 4 – subchondral bone

²Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net



Рис. 3. Гиалиновый хрящ (большеберцовая кость) больных основной группы. Формирование изогенных групп в глубокой зоне
Fig. 3. Hyaline cartilage (tibia) of patients in the main group. Iso-genic groups formation in the deep zone

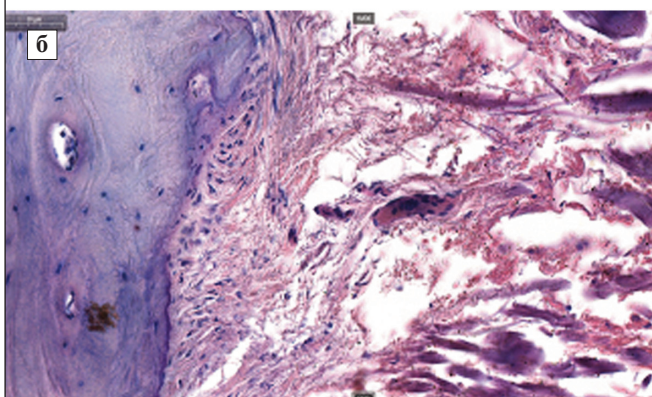
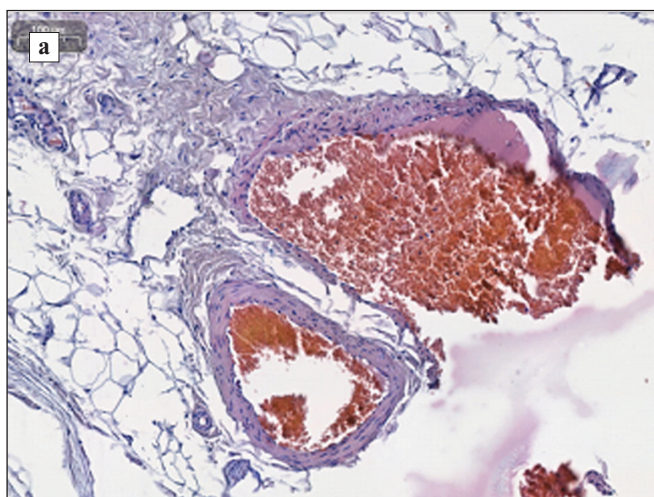


Рис. 5. Синовиальная оболочка КС больных контрольной группы: а — полнокровные сосуды на фоне хронического экссудативного воспаления; б — элементы хронической энтезопатии на границе субхондральной кости
Fig. 5. The KJ synovial membrane of patients in the control group: a — vascular plethora on the background of chronic exudative inflammation; b — elements of chronic enthesopathy on the border of the subchondral bone

ференцировки (рис. 5, б). При этом количество клеток в субсиновиальном слое повышено, и они представлены в основном фибробластами/фибробlastами. Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила 7 баллов, что указывало на активное воспаление.

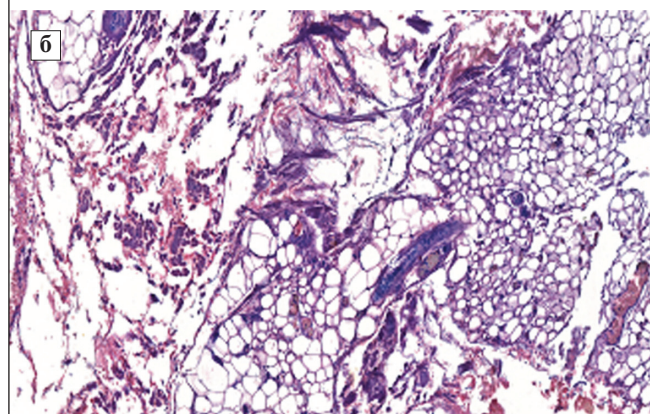
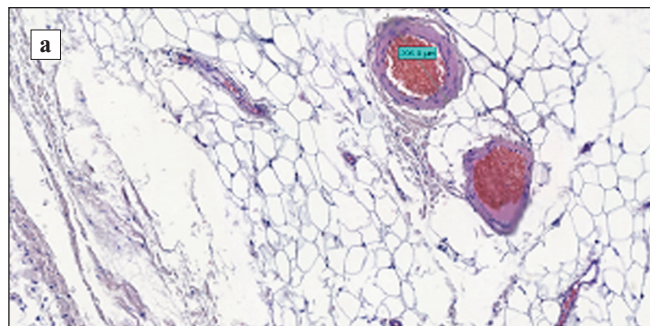


Рис. 4. Синовиальная оболочка КС больных основной группы: а — посткапиллярные вены; б — значительно менее выраженные признаки экссудативного воспаления и атрофии
Fig. 4. KJ synovial membrane of patients in the main group: a — postcapillary venules; b — significantly less pronounced signs of exudative inflammation and atrophy

Гиалиновый хрящ бедренной (рис. 2) и большеберцовой (рис. 3) костей пациентов основной группы имел признаки адаптивной перестройки. Под поверхностным слоем располагаются округлые клетки, напоминающие малодифференцированные хондроциты. В гомогенном матриксе встречаются регенераты из малодифференцированных хондробластов. Глубокая и промежуточная зоны гиалинового хряща интенсивно воспринимают краситель (см. рис. 2), особенно вокруг изогенных групп хондроцитов. Количество хондроцитов в лакунах — 2 и более клеток с четко визуализируемыми базофильными ядрами (см. рис. 3). Интенсивная окраска в регенератах и колонкообразных структурах свидетельствует об активном синтезе гликозаминогликанов. Хрящ пациентов основной группы, получавших до операции парентеральный препарат ХС, содержит области с активными регенераторными процессами, а также с недифференцированными клетками.

Синовиальная оболочка и капсула сустава у пациентов основной группы имели значительно меньше признаков экссудативного воспаления и атрофии (рис. 4, а, б) по сравнению с контролем, диаметр посткапиллярных венул — 30—50 мкм, что сопоставимо со средними физиологическими параметрами. Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила 3 балла, что указывало на низкую активность воспаления. По-видимому, проведение курса лечения парентеральным препаратом ХС способствовало уменьшению морфологических проявлений синовита при ОА КС.

Плотность изогенных групп хондроцитов суставного хряща бедренной кости у пациентов основной группы в глу-

бокой зоне хряща достигает 1720 ± 230 ед/мм², что значимо выше, чем в контрольной группе, в которой аналогичный параметр составил 1340 ± 250 ед/мм² ($p < 0,05$; рис. 6).

Аналогичная закономерность отмечалась для суставного хряща мышелков большеберцовой кости ($p < 0,05$; рис. 7). Не выявлено статистически значимых различий по показателю «Диаметр изогенных групп суставного хряща» бедренной и большеберцовой костей. Отмечалась тенденция к увеличению этого параметра в центральной и краевой зоне гиалинового хряща у пациентов, получавших ХС (рис. 8).

Обсуждение. Полученные нами результаты морфологического анализа гиалинового хряща мышелков бедренной и большеберцовой костей у пациентов, принимавших НПВП при включении в исследование, свидетельствуют об увеличении содержания дистрофически измененных хондроцитов. Изменения этих клеток варьировались от появления крупных пустот в клетках до деструкции цитоплазмы; в части клеток хряща полностью разрушены цитоплазма и ядро; характерно также увеличение лакунообразных пустот вокруг клеток, часть из которых выглядят полностью электронно-прозрачными, другие содержат очень рыхло расположенный зернистый компонент (протеогликаны) и еще реже — отдельные тонкие коллагеновые фибриллы. Морфологические изменения хондроцитов в поверхностной, промежуточной и глубокой зонах гиалинового хряща сопровождаются нарушением синтеза коллагена II типа, а также коллагенов III, IX, XI и VI типов, которые играют важную роль в регулировании механотрансдукции хондроцитов и опосредуют биомеханические свойства внеклеточного матрикса. Параллельно регистрируется нарушение синтеза и функции протеогликанов, имеющих одну или несколько цепей гликозаминогликанов, представленных агреканом, в котором цепи ХС и кератансульфата прикреплены к продолговатой белковой сердцевине [33], версиканом в глубокой зоне хряща, бигликаном и декорином, содержащими цепи дерматансульфата, фибромодулином и люмиканом, содержащими цепи кератансульфата [34], а также перлеканом и лубрицином [35, 36]. В результате агрекан не связывает фибриллы коллагена II типа и не удерживает воду, что дополнительно способствует нарушению биомеханических характеристик суставного хряща. Обнаруженные нами морфологические признаки активного хронического экссудативного воспаления в синовиальной оболочке КС пациентов, принимавших НПВП до ТЭ КС, свидетельствуют о существенном нарушении гомеостаза хряща, которое может быть вызвано изменениями фенотипа хондроцитов и сопутствующей активацией ферментов, разрушающих матрикс, а также нарушением баланса в экспрессии поверхностных рецепторов к различным цитокинам и ростовым факторам [37].

При морфологическом исследовании биоматериала пациентов с декомпенсированной формой ОА КС, применявших парентеральный ХС за 2 месяца до ТЭ КС, были выявлены изменения, которые могут быть обусловлены действием парентеральной формы высокоочищенного ХС. Признаки эк-

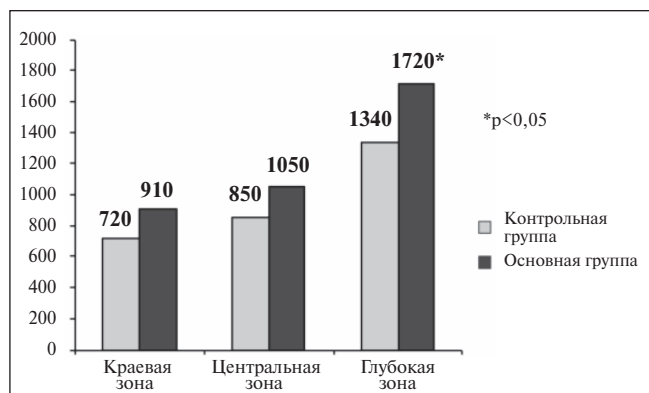


Рис. 6. Плотность изогенных групп суставного хряща мышелков бедренной кости, количество на 1 мм²

Fig. 6. Density of isogenic groups of articular cartilage of the femoral condyles, number per 1 mm²

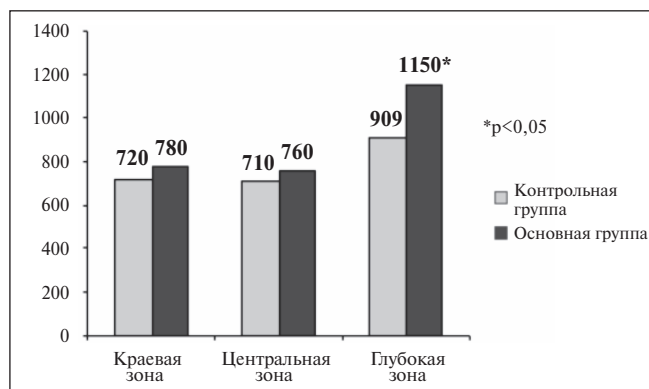


Рис. 7. Плотность изогенных групп суставного хряща проксимального метаэпифиза большеберцовой кости, количество на 1 мм²

Fig. 7. Density of isogenic groups of articular cartilage of the proximal metaepiphysis of the tibia, number per 1 mm²



Рис. 8. Диаметр изогенных групп суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, мкм

Fig. 8. Diameter of isogenic groups of articular cartilage of the femur and tibia, μm

судативного воспаления и дегенеративной атрофии в синовиальной оболочке были выражены существенно меньше, чем в контроле. Наблюдалась адаптивная перестройка гиалинового

хряща бедренной и большеберцовой костей. Она сопровождалась появлением в поверхностном слое малодифференцированных хондроцитов, в гомогенном матриксе — регенератов из малодифференцированных хондробластов, увеличением плотности изогенных групп хондроцитов и количества хондроцитов с четко визуализируемыми базофильными ядрами, а также признаками активного синтеза гликозаминогликанов.

Кроме того, применение парентеральной формы высокоочищенного ХС продемонстрировало важное преимущество фармакокинетики инъекционных форм лекарственного средства, обеспечивающее быстрое достижение его терапевтических концентраций в суставных тканях. Положительная динамика морфологических изменений, отмечавшаяся на фоне данной терапии, позволяет говорить о противовоспалительном и структурно-модифицирующем действии парентеральной формы ХС на уровне гиалинового хряща и синовиальной оболочки при декомпенсированной форме ОА КС. Для получения более полной информации о механизмах действия данного препарата требуются дополнительные исследования.

Заключение. Несмотря на декомпенсированный характер ОА КС, парентеральное введение ХС в течение 50 дней за 2 мес до ТЭ СК привело к адаптивной перестройке во всех слоях гиалинового хряща и уменьшению выраженности воспаления в синовиальной оболочке КС, что подтверждено результатами морфологического исследования биообразцов тканей КС, полученных у пациентов при проведении ТЭ КС. Результаты морфологической оценки хрящевой и синовиальной ткани оперируемого сустава у пациентов, получавших ХС, позволяют думать о возможности благоприятного действия препарата на суставные ткани контралатеральной нижней конечности, испытывающей увеличение нагрузки в послеоперационном периоде.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать применение парентеральной формы ХС (Хонрогарт®) в установленном эффективном режиме за 2 мес до проведения ТЭ КС с целью улучшения морфологических характеристик хрящевой и синовиальной ткани в суставах контралатеральной нижней конечности с учетом увеличения нагрузки на нее в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380(9859):2197–223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646–56. Epub 2003 Nov 14.
- Bijlsma J, Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
- Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020 May 11; 91(2):274–296. doi: 10.23750/abm.v91i2.9094.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
- Vos T, Flaxman A, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
- 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. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(6):68–74. (In Russ.)].
- Cedraschi C, Ludwig C, Allaz AF, et al. Pain and health-related quality of life (HRQoL): a national observational study in community-dwelling older adults. *Eur Geriatr Med*. 2018 Dec;9(6):881–889. doi: 10.1007/s41999-018-0114-7. Epub 2018 Sep 25.
- Molton I, Terrill A. Overview of persistent pain in older adults. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):197–207. doi: 10.1037/a0035794.
- Новоселов КА, Корнилов НН, Куляба ТА. Повреждения и заболевания коленного сустава. В кн.: Корнилов НВ, редактор. Травматология и ортопедия. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2006. Т. 3. С. 213–438. [Novoselov KA, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injuries and diseases of the knee joint. In: Kornilov NV, editor. *Travmatologiya i ortopediya* [Traumatology and orthopedics]. Saint-Petersburg: Gippokrat; 2006. Vol. 3. P. 213–438].
- Martel-Pelletier J, Barr A, Cicuttini F, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- Кочиш АЮ. Возможности и перспективы использования препаратов двойного действия для фармакотерапии системного остеопороза у пациентов с переломами костей. Травматология и ортопедия России. 2012;(2):99–104. [Kochish AYU. Possibilities and prospects of using dual-acting drugs for pharmacotherapy of systemic osteoporosis in patients with bone fractures. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012;(2):99–104. (In Russ.)].
- Нурлыгаянов РЗ. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в Республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии. 2015;(1):7–9. [Nurligayanova RZ. The level of vitamin D in persons over 50 years of age, permanently residing in the Republic of Bashkortostan, during the period of maximum insolation. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;(1):7–9. (In Russ.)].
- Дубровин ГМ, Лебедев АЮ. Прогнозирование и профилактика развития посттравматического гонартроза при внутрисуставных переломах костей коленного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(12):106–10. [Dubrovina GM, Lebedev AYU. Prediction and prevention of the development of post-traumatic gonarthrosis in intra-articular fractures of the knee joint. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(12):106–10. (In Russ.)].
- Зонина ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;(2):47–53. [Zonina EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;(2):47–53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53.
- Загородный НВ, редактор. Остеоартрит. История и современность. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Zagorodnyi NV, editor. *Osteoarthritis. Istoriya i sovremennost'* [Osteoarthritis. History and modernity]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021].
- National Joint Replacement Registry. Demographics of knee arthroplasty. 2011.

- http://www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/documents/AnnualReports2011/Demographics_of_Knee_Arthroplasty_2011.pdf.
19. Perala A. Hip- and knee arthroplasties in Finland 2010. National Institute for Health and Welfare 2011. Report No.: 23/2011.
 20. Franklin P, Li W, Ayers D. The Chitranjan Ranawat Award: functional outcome after total knee replacement varies with patient attributes. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Nov; 466(11):2597-604. doi: 10.1007/s11999-008-0428-8.
 21. Bade M, Kohrt W, Stevens-Lapsley J. Outcomes before and after total knee arthroplasty compared to healthy adults. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010 Sep;40(9):559-67. doi: 10.2519/jospt.2010.3317.
 22. Bourne R, Chesworth B, Davis A, et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Jan;468(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9.
 23. Болобошко КБ, Ходьков ЕК. Анализ ранних результатов тотального эндопротезирования коленного сустава. Вестник ВГМУ. 2017;16(3):75-83. [Balaboshka KB, Khadzouk YK. The analysis of the early total knee joint arthroplasty results. *Vestnik VGMU*. 2017;16(5):75-83. (In Russ.)].
 24. Минасов ТБ, Ханин МЮ, Минасов ИБ. Диафизарные переломы большеберцовой кости: заблокированный или расширяющийся гвоздь? Гений ортопедии. 2009;(4):110-3. [Minasov TB, Khanin MYu, Minasov IB. Diaphyseal fractures of the tibia: blocked or expanding nail? *Genii ortopedii*. 2009;(4):110-3. (In Russ.)].
 25. Минасов ТБ. Комплексная реабилитация после повреждений коленного сустава. Гений ортопедии. 2010;(4):29-31. [Minasov TB. Comprehensive rehabilitation after knee joint injuries. *Genii ortopedii*. 2010;(4):29-31. (In Russ.)].
 26. Гинойн АО. Особенности артропластики при двустороннем гонартрозе. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(3):194-198. (In Russ.)].
 27. Стрижков АЕ. Прикладное значение виртуальных анатомических моделей. В кн.: Моделирование биологических и медицинских систем. Москва; 2014. С. 97-101. [Strizhkov AE. The applied value of virtual anatomical models. In: *Modelirovanie biologicheskikh i meditsinskikh sistem* [Modeling of biological and medical systems]. Moscow; 2014. S. 97-101].
 28. Minasov T. Possibilities of hip arthroplasty on the background of impaired bone metabolism. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14(6-3):53-7.
 29. 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 osteoarthritis treatment with Chondrogard. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):399-410. (In Russ.)].
 30. Nguyen J, Liu F, Blankenbaker D, et al. Juvenile osteochondritis dissecans: cartilage T2 mapping of stable medial femoral condyle lesions. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):536-43. doi: 10.1148/radiol.2018171995.
 31. Ranawat C, Dorr L, Inglis A. Total hip arthroplasty in protrusio acetabuli of rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1980 Oct; 62(7):1059-65.
 32. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006 Oct;49(4):358-64. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x.
 33. Roughley P. Articular cartilage and changes in arthritis noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res*. 2001;3(6):342-7. doi: 10.1186/ar326. Epub 2001 Sep 13.
 34. Ng H, Alvin Lee K, Shen Y. Articular Cartilage: Structure, Composition, Injuries and Repair. *JSM Bone and Joint Dis*. 2017;1(2):1010.
 35. Costell M, Gustafsson E, Aszydi A, et al. Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes. *J Cell Biol*. 1999 Nov 29;147(5):1109-22. doi: 10.1083/jcb.147.5.1109.
 36. Nakagawa Y, Muneta T, Otabe K, et al. Cartilage derived from bone marrow mesenchymal stem cells expresses lubricin *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*. 2016 Feb 11;11(2):e0148777. doi: 10.1371/journal.pone.0148777. eCollection 2016.
 37. Flannery C, Hughes C, Schumacher B, et al. Articular cartilage superficial zone protein (SZP) is homologous to megakaryocyte stimulating factor precursor and is a multifunctional proteoglycan with potential growth-promoting, cytoprotective, and lubricating properties in cartilage metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Jan 27;254(3):535-41. doi: 10.1006/bbrc.1998.0104.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.10.2022/02.12.2022/04.12.2022

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.

Минасов Т.Б. <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

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

Назаренко А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1314-2887>

Сарви́лина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>