

Результаты применения гиалуроновой кислоты в сравнении со стандартной терапией хондропротекторами у пациентов с различной степенью гонартроза

В.И. Кузнецов, e-mail: kbsmp15@mail.ru

Клиническая больница скорой медицинской помощи №15 г. Волгограда; 400026, Россия, Волгоград, ул. Андиганская, д. 1а

Резюме

Введение. Остеоартрит с поражением коленных суставов (гонартроз) различной этиологии является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет. Приоритетным методом лечения гонартроза считается использование «заместительных» внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты. В мировой практике наиболее часто используют протезы суставной жидкости, содержащие гиалуроновую кислоту в концентрации 10 мг/мл.

Цель исследования: сравнение эффективности применения в амбулаторных условиях гиалуроновой кислоты РИПАРТ 3,0 мл (ООО «Ингал», Россия) со стандартной терапией хондропротектором Мукосат (хондроитина сульфат натрия 100 мг, Россия) у пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии.

Материалы и методы. В исследование были включены 90 пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии, ранее не получавших лечение хондропротектором Мукосат и гиалуроновой кислотой РИПАРТ. Подбор препаратов для лечения пациентов с гонартрозом был осуществлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению остеоартрита с учетом возраста и коморбидности пациентов. Из нестероидных противовоспалительных препаратов был выбран нимесулид по 100 мг в стандартной дозировке 200 мг/сут в течение 14 дней с последующим снижением дозы до 100 мг/сут в период от 14 дней до 1 мес. В качестве хондропротектора в двух группах сравнения №1 и №3 (n = 60) применялся препарат Мукосат в дозе 2,0 мл в/м №30 ампул через день на протяжении 8 нед. В группах сравнения №2 и №3 проводилось локальное введение в коленный сустав препарата гиалуроновой кислоты РИПАРТ 3,0 №3 (1 раз в неделю, по одной инъекции, всего 3). В группе сравнения №3 (n = 30) у пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии проводился комбинированный курс локальной терапии гиалуроновой кислотой РИПАРТ 3,0 №3 в сочетании с в/м введением препарата Мукосат.

Для оценки эффективности лечения, наряду с клиническим обследованием, учитывали время ходьбы по лестнице из 10 ступеней (с), время ходьбы по прямой на расстояние 30 м (с). Объем коленных суставов определяли с помощью сантиметровой ленты в средней трети сустава, объем движений в коленных суставах измеряли по данным гониометрии, припухлость сустава оценивали в баллах (от 0 до 2 баллов), болезненность при пальпации по ходу суставной щели определяли в баллах (от 0 до 2). Уровень боли оценивали по визуально-аналоговой шкале, на основании результатов опроса пациентов определяли функциональный индекс WOMAC и индекс Лекена.

Результаты. В группе наблюдения №1 (нимесулид + Мукосат) у 30 пациентов с гонартрозом 1–2-й стадии терапия с применением нимесулида и Мукосата в течение 6 мес. привела к снижению боли по визуально-аналоговой шкале на 8–9-е сут. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по визуально-аналоговой шкале не снижался менее 35–40 мм. Индекс Лекена, соответственно, снижался до 2 баллов при гонартрозе 1–2-й стадии и до 5 баллов при гонартрозе 3-й стадии. В группе сравнения №2 эффективность применения локальной терапии гиалуроновой кислотой РИПАРТ превышала показатели в первой группе, что проявлялось снижением болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале после первой инъекции в коленный сустав у пациентов с гонартрозом 1-й и 2-й стадии и привело к уменьшению дозы нимесулида на 2–3-е сут. с последующей его отменой. Локальная терапия гиалуроновой кислотой РИПАРТ у пациентов с 3-й стадией гонартроза приводила после 3-й инъекции в коленный сустав к снижению дозы нимесулида на 22-е сут. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по визуально-аналоговой шкале не снижался менее 35–40 мм. Индекс Лекена снижался до 5 баллов.

В группе сравнения №3 у 30 пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии комбинированная терапия «нимесулид + Мукосат + РИПАРТ» продемонстрировала достоверное и заметное снижение боли по визуально-аналоговой шкале до 15–20 мм при гонартрозе 1–2-й стадии и до 35 мм при гонартрозе 3-й стадии, снижение индекса Лекена до 1–2 и 5–6 баллов соответственно. Нимесулид пациенты с гонартрозом 3-й стадии продолжали принимать в дозе 200 мг/сут в течение 21–23 дней с последующим переходом на прием по «требованию» в течение всего периода наблюдения (перед нагрузкой, после нагрузки). Уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с гонартрозом 3-й стадии снижался на 20–23-й день с исходных цифр 80–85 мм до 35–40 мм; уменьшилась частота рецидивов боли и реактивного синовита. Пациентам с гонартрозом 1–2-й стадии нимесулид был отменен на 8-е сут., уровень боли по визуально-аналоговой шкале через 6 мес. не превышал 15–20 мм. Изменения индекса Лекена и индекса WOMAC коррелировали с показателем боли визуально-аналоговой шкалы.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать при 1–3-й стадии гонартроза амбулаторную локальную терапию гиалуроновой кислотой РИПАРТ в комбинации с хондропротектором Мукосат и коротким курсом нимесулид в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов как преимущественный метод лечения в сравнении с назначением одного из хондропротекторов.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, гиалуроновая кислота, внутрисуставные инъекции, хондропротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Кузнецов В.И. Результаты применения гиалуроновой кислоты в сравнении со стандартной терапией хондропротекторами у пациентов с различной степенью гонартроза. *Медицинский совет.* 2020;(2):111–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-111-120.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effects of the use of hyaluronic acid as compared with standard chondroprotectors therapy in patients with various degrees of gonarthrosis

Vladimir I. Kuznetsov, e-mail: kbsmp15@mail.ru

Volgograd Clinical Emergency Hospital No.5; 1A, Andizhanskaya St., Volgograd, 400026, Russia

Abstract

Introduction. Knee osteoarthritis (gonarthrosis) of different etiology is the most common age-related joint disease affecting over 80% people beyond 55 years of age. The use of hyaluronic acid “replacement” intraarticular injections is the priority method for treating gonarthrosis. Implants with human synovial fluid containing hyaluronic acid with a concentration of 10 mg/ml are the most commonly used therapy in world practice.

Objective of the study: compare the efficacy of RIPART hyaluronic acid, 3.0 ml (Ingal LLC, Russia) and the standard Mucosat chondroprotector therapy (chondroitin sodium sulfate 100 mg, Russia) in patients with degree 1–3 gonarthrosis in the outpatient setting.

Materials and methods. A total of 90 patients with degree 1–3 gonarthrosis were included in the study. The patients had not previously received any treatment with Mucosat chondroprotector and RIPART hyaluronic acid. The drugs for the treatment of patients with gonarthrosis were selected in accordance with the clinical guidelines for the management of osteoarthritis, taking into account the age and comorbidity of patients. Of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, Nimesulide, 100 mg was selected at a standard dosage of 200 mg/day for 14 days, followed by reduction of the dose to 100 mg/day for a period of 14 days to 1 month. Mucosat was used as a chondroprotector in two comparison groups No. 1 and No. 3 (n = 60) at a dose of 2.0 ml intramuscularly No. 30 ampoules every other day for 8 weeks. In comparison groups No. 2 and No. 3, a local injection of RIPART 3.0 hyaluronic acid preparation was made into the knee joint (a single injection per week, 3 in total). In comparison group No. 3 (n = 30), the patients with degree 1–3 gonarthrosis received a combined course of local therapy with RIPART 3.0 No. 3 hyaluronic acid and Mucosat injection IM.

In addition to clinical examination, the time required for an individual to climb the 10-step stairs and the time required for an individual to walk the 30-m distance were used to assess the effectiveness of treatment (c). The knee joint volume was measured using a centimeter tape in the middle third of the joint, the knee range of motion was measured with electrogoniometers, the joint swelling was assessed in points (0 to 2 points), pain during palpation along the joint gap was assessed in points (0 to 2). The pain level was assessed using a visual analogue scale, and the functional WOMAC index and Leken index were determined based on the patient-reported outcomes.

Results. In study group No. 1 (nimesulide + Mucosate), 30 patients with degree 1–2 gonarthrosis received nimesulide and Mucosate therapy for 6 months, which resulted in the reduction of pain on a visual-analogue scale on Days 8–9. After 6-month observation, the level of pain on the visual analogue scale in patients with degree 1–2 gonarthrosis did not exceed 20–25 mm, in patients with degree 3 gonarthrosis, the pain level on the pain visual analogue scale did not reduce less than 35–40 mm. The Leken index decreased to 2 points in degree 1–2 gonarthrosis and to 5 points in degree 3 gonarthrosis.

In comparison group No. 2, the effectiveness of local RIPART hyaluronic acid therapy exceeded the indicators in group 1, which made itself evident in the fact that pain decreased on a visual-analogue scale after the first knee joint injection in patients with degree 1 and 2 gonarthrosis and resulted in a decrease of nimesulide doses on Day 2–3 followed by its cancellation. Local RIPART hyaluronic acid therapy in patients with degree 3 gonarthrosis resulted in the reduction of nimesulide dose on Day 22 after the third knee joint injection.

After 6-month observation, the level of pain did not exceed 20–25 mm on the pain visual-analogue scale in patients with degree 1–2 of gonarthrosis and did not decrease less than 35–40 mm on the pain visual-analogue scale in patients with degree 3 gonarthrosis. The Leken index decreased to 5 points.

In comparison group No. 3, the combined treatment “nimesulide + Mucosat + RIPART” in 30 patients with degree 1–3 gonarthrosis showed a significant and noticeable reduction in pain to 15–20 mm on the visual-analogue scale in degree 1–2 gonarthrosis and to 35 mm in degree 3 gonarthrosis, the Leken index decreased to 1–2 and 5–6 points, respectively.

Patients with degree 3 gonarthrosis continued to administer nimesulide at a dose of 200 mg/day for 21–23 days, followed by switching to on-demand therapy during the entire observation period (before exercise, after exercise). The pain level on the visual analogue scale in patients with degree 3 gonarthrosis decreased on day 20–23 from the baseline figures of 80–85 mm to 35–40 mm; the relapse rate of pain and reactive synovitis decreased. In patients with degree 1–2 gonarthrosis, nimesulide was cancelled on Day 8, pain level after 6 months did not exceed 15–20 mm on the visual-analogue scale. Changes in the Leken index and WOMAC index correlated with an indicator of pain level of the visual analogue scale.

Conclusions. The study findings showed that the outpatient local therapy with RIPART hyaluronic acid combined with Mucosat chondroprotector and a short course of nimesulide as non-steroidal anti-inflammatory drugs may be recommended as the preferred treatment method compared to the prescription of any of the chondroprotectors in degree 1–3 gonarthrosis.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, hyaluronic acid, intra-articular injections, chondroprotectors, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Kuznetsov V.I. Effects of the use of hyaluronic acid as compared with standard chondroprotectors therapy in patients with various degrees of gonarthrosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):111–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-111-120.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [1]. По тяжести нарушения функций опорно-двигательного аппарата первое место занимают поражения тазобедренного и коленного суставов [2–4]. Ревматические заболевания характеризуются высоким уровнем инвалидизации пациентов. В Российской Федерации ОА принадлежит 5-е место среди всех причин инвалидности (21,3 на 10 000 жителей) [3, 4]. Согласно современным представлениям, ОА является гетерогенной группой заболеваний различной этиологии [4]. Поэтому современные рекомендации по ведению пациентов с ОА предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни, коррекцию функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и в конечном счете улучшение качества жизни больных [5–9]. Лечение больных с ОА проводится в основном в амбулаторных условиях, за исключением случаев купирования выраженных болей в суставах, при неэффективности проводимой амбулаторной терапии или необходимости хирургического вмешательства [7–9]. Для консервативного лечения ОА чаще всего применяют как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) (внутрисуставно), так и препараты глюкозамина, хондроитина и средства для внутрисуставного введения, содержащие гиалуроновую кислоту (ГК). Разработка и внедрение в клиническую практику хондропротекторов существенно поменяли представления о технологиях лечения [7–9]. Среди этих средств центральное место занимает ГК для внутрисуставного введения, представляющая собой крупные полисахаридные молекулы. Обладая высокими вязкоэластическими свойствами, ГК в суставе играет роль лубриканта и вещества, поглощающего ударное воздействие при механической нагрузке. Известно, что воспаление снижает содержание собственной ГК в синовиальной жидкости на 30–50% и нарушает биомеханику сустава. Внутрисуставное введение ГК направлено на восстановление ее нормальной концентрации и стимуляцию ее эндогенного синтеза [7–11]. Покрывая поверхность хряща, молекулы ГК проникают и в более глубокие слои хрящевого матрикса, оказывая протективное и регулирующее воздействие на различные процессы в хрящевой ткани. Помимо влияния на выработку эндогенной ГК, введение экзогенной ГК стимулирует синтез гликозаминогликана и хондроитина сульфата, а также предотвращает их потерю хрящевым матриксом [11]. Средства, содержащие ГК, оказывают, по данным некоторых авторов [10–12], структурно-модифицирующее действие. Последнее позволяет более эффективно воздействовать на прогрессирование ОА и потенциально снизить необходимость в эндопротезировании сустава (ЭПС) [11].

Лечение больных ОА чаще проводят в амбулаторных условиях [6–11]. Впервые применение препаратов ГК для лечения пациентов с ОА было предложено в 1942 г. Т.А. Balazs, но только в 1970-х гг. появились препараты ГК, пригодные для использования у человека. Продукты для внутрисуставного введения, получившие одобрение для клинического применения, появились в конце 1980-х гг. в Японии, Италии, затем в Канаде. В 1998 г. применение имплантатов ГК для внутрисуставного введения при ОА было одобрено FDA в США [7, 11]. ГК является гликозаминогликаном, представляет собой густое вязкое вещество и широко используются для лечения пациентов с ОА. Обычно она вводится путем внутрисуставных инъекций, показывая хорошие результаты в борьбе с болью и улучшая подвижность суставов, особенно коленных. Механизм ее действия сегодня хорошо известен: ГК в синовиальной жидкости действует как смазка для суставных поверхностей в процессе медленного движения сустава (при ходьбе) и как упругий амортизатор во время быстрого движения, такого как бег. Кроме обеспечения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, ГК играет важную роль в поддержании структурных и функциональных характеристик суставного хряща.

Показания к внутрисуставному введению препаратов, содержащих ГК.

1. Достоверный диагноз первичного или вторичного (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий) гонартроза.
2. Механический ритм боли (боль возникает в коленном суставе преимущественно при нагрузке и вечером после нагрузки).
3. Отсутствие признаков синовита (нет местной гипертермии, выпота в суставе).
4. 1–3-я рентгенологическая стадия гонартроза. Существует определенная обратная зависимость эффективности локальной терапии от рентгенологической стадии ОА, хотя можно наблюдать хорошие результаты и при 4-й стадии ОА коленного сустава [7, 10, 11].

Наличие признаков синовита является относительным противопоказанием для введения имплантатов ГК [7, 11, 12, 14]. В этой ситуации показано купирование воспаления (в/с введение глюкокортикостероидов), а затем – при сохранении механического ритма боли при отсутствии признаков синовита – проведение курса инъекций препарата ГК. Введение препарата ГК рекомендуется начинать через 7–10 дней после купирования воспаления. При двустороннем поражении возможно проведение инъекций одновременно в оба сустава [11, 12]. Лечение ОА затрудняет наличие коморбидных состояний [15, 16, 30] у подавляющего большинства пациентов, 60% которых имеют два и более сопутствующих заболевания [16, 30]. Ведущим симптомом при ОА является боль, поэтому необходима обезболивающая терапия. По заключению Международного научного общества по изучению остеоартрита (OARSI), именно наличие коморбидной патологии зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [15, 16]. По мнению экспертов OARSI, имеется умеренный риск неудачи терапии при наличии у пациента сахарного

диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессии и ожирения и высокий риск при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности [15–17]. В первую очередь эти заболевания являются факторами риска развития осложнений при использовании НПВП [15, 16]. Эффективность симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA) широко обсуждалась в медицинском сообществе многие годы, и до последнего времени отношение к ним существенно различалось в разных странах. В последнее время опубликованы многочисленные рекомендации по ведению больных ОА: рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [7, 8, 10], Американской коллегии ревматологов (ACR) [7, 8], OARSI [18]. Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [7, 8, 18]. В результате был создан алгоритм ведения таких больных. В нем четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих препаратов (хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и гидрохлорида, внутрисуставного введения гиалуронатов, диацереина, неомыляемых соединений масла авокадо и масла сои). В 2014 г. комитетом Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) был предложен алгоритм ведения больных ОА коленных суставов, отражающий последовательное применение основных методов терапии заболевания [18]. При продолжающемся болевом синдроме после применения ацетаминофена, симптоматических препаратов медленного действия, локальных форм препаратов (шаг 1) и при противопоказаниях для приема НПВП, эксперты ESCEO предлагают рассматривать вопрос о применении внутрисуставного введения ГК и ГКС [18, 31].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения о пациентах

Критерии включения и невключения больных в исследование

Лечение проводили больным гонартрозом (n = 90), ранее не получавшим лекарственной терапии ГК РИПАРТ и хондропротектором Мукосат по поводу остеоартрита, с рентгенологически верифицированным диагнозом гонартроза соответствующей стадии (по классификации J. Kellgren, J. Lawrence, 1975).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- желание и способность больного принять участие в исследовании;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- рентгенологически верифицированный диагноз гонартроза с определением степени сужения суставной щели и 1–3-й стадией артроза;

- отсутствие в анамнезе внутрисуставного лекарственного лечения по поводу гонартроза с применением препарата ГК РИПАРТ внутрисуставно и применения хондропротектора Мукосат;

- нормальные показатели клинического анализа крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 120\text{--}150 \text{ г/л}$);

- нормальные биохимические показатели крови (креатинин $70\text{--}110 \text{ мкмоль/л}$ или клиренс креатинина $> 60 \text{ мл/мин}$; общий билирубин $\leq 1,5$ верхней границы нормы (ВГН); АЛАТ, АСАТ, ЩФ $< 2,5$ ВГН);

- возраст от 50 до 82 лет;

- ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 мес.;

- боль при движении более 40 мм по ВАШ;

- прием стабильной дозы НПВП не менее чем за 2 нед. до исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование

Из сравнительного клинического наблюдения были исключены пациенты с индексом коморбидности 5 и более, перенесшие инсульт или ИМ, имеющие СД с диабетическими осложнениями, принимающие варфарин, со злокачественными новообразованиями, состоящие на учете. Допускались для наблюдения пациенты, имеющие АГ 1–2-й стадии, ожирение с индексом массы тела не более 35, без признаков хронической почечной недостаточности с показателями креатинина крови не более 110 мкмоль/л , показателями мочевой кислоты не более 360 мкмоль/л , имеющие в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, бронхиальную астму – вне обострения. Большую часть наблюдения (68 пациенток – 80%) составили женщины от 50 до 82 лет, под наблюдением находилось 18 мужчин в возрасте от 60 до 80 лет.

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом 1–3-й стадии группы наблюдения

Подбор препаратов для лечения пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии во всей группе наблюдения (n = 90) был составлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОА с учетом возраста и коморбидности пациентов [6–12].

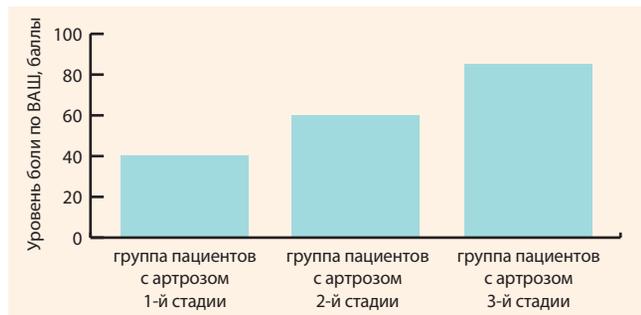
Все 90 пациентов получали препарат из группы НПВП нимесулид 100 мг в стандартной дозировке 200 мг/сут в течение периода от 7 до 30 дней с последующим приемом «по требованию» (табл. 1). Из глюкокортикоидных препаратов у пациентов с 3-й стадией гонартроза применялся Дипроспан для в/с введения только при наличии синовита коленного сустава (без язвенного анамнеза) для купирования асептического воспаления. Дипроспан был назначен однократно всего 8 пациентам с реактивным синовитом из 45 больных гонартрозом 3-й стадии, что составило менее 10% от всей группы наблюдения.

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом 1–3-й стадии группы сравнения №1 (n = 30)

Из хондропротекторов в группе №1 (n = 30) применялся препарат Мукосат №30 в/м по $2,0 \text{ мл}$ через день в течение 8 нед. (15 пациентов с гонартрозом 1 и 2-й стадии; 15 пациентов с 3-й стадией).

● **Рисунок 1.** Гистограмма уровня боли по ВАШ у пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии до лечения

● **Figure 1.** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in patients with degree 1–3 gonarthrosis before treatment



● **Таблица 1.** Режимы лекарственной и локальной внутрисуставной терапии хондропротекторами пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии

● **Table 1.** Medication and local intra-articular chondroprotector regimes in patients with degree 1–3 gonarthrosis

Пациенты (n = 90)	НПВП (n = 90)	ГКС (n = 8)	РИПАРТ (n = 60)	Мукосат (n = 60)
1-я стадия n = 30	10	0	10	10
	10	0	10	0
	10	0	0	10
2-я стадия n = 30	10	0	10	10
	10	0	10	0
	10	0	0	10
3-я стадия n = 30	10	8	10	10
	10	0	10	0
	10	0	0	10

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом группы сравнения №2 (n = 30)

Из хондропротекторов в группе №2 (n = 30) применялся внутрисуставно препарат ГК РИПАРТ 3,0 №3 (1 раз в неделю, через равные промежутки 7 дней).

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом группы сравнения №3 (n = 30)

Пациентам с гонартрозом 1–3-й стадии в группе сравнения назначали комбинацию хондропротектора Мукосат в/м по 2,0 через день №30 в течение 8 нед. одновременно с локальной внутрисуставной терапией ГК РИПАРТ 3,0 №3 (1 раз в неделю, через равные промежутки 7 дней).

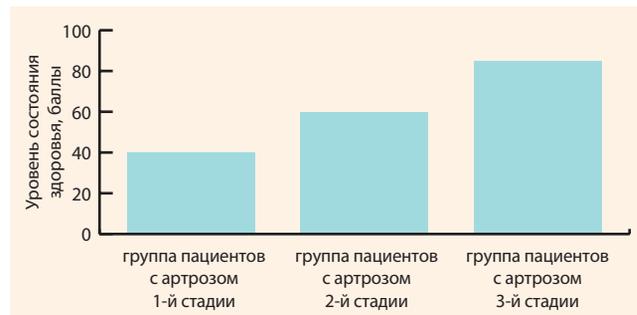
РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение полученных результатов проводили по следующим клиническим показателям:

- 1) выраженность боли в коленном суставе в покое и при движении по ВАШ через 1–6–12 мес. наблюдения;
- 2) функциональная активность по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index);
- 3) индекс тяжести гонартроза (индекс Лекена).

● **Рисунок 2.** Показатели опросника по здоровью EQ-5D до лечения пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии

● **Figure 2.** EQ-5D health-related quality of life questionnaire indicators prior to the treatment of patients with degree 1–3 gonarthrosis



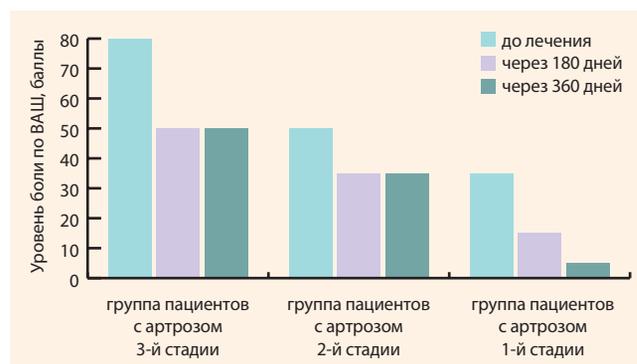
В соответствии с критериями включения пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии в исследование им проводили оценку боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и показателям опросника по здоровью EQ-5D до лечения (рис. 1, 2).

В группе наблюдения №1 (нимесулид + Мукосат) у 30 пациентов с гонартрозом 1–2-й стадии терапия с применением нимесулида + Мукосат демонстрировала снижение боли по ВАШ на 8–9-е сут. с последующим снижением дозы НПВП до 100 мг в день и отменой на 7–14-й день. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по ВАШ у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по ВАШ не опускался ниже 35–40 мм (рис. 3). Реактивные синовиты у пациентов с гонартрозом 3-й стадии провоцировались расширением нагрузки на фоне улучшения общего состояния здоровья (ОСЗ). Дипроспан назначался однократно всего 3 пациентам с 3-й стадией заболевания с реактивным синовитом.

В группе сравнения №2 эффективность применения локальной терапии ГК РИПАРТ проявлялась в виде снижения болевого синдрома по ВАШ после первой инъекции в коленный сустав у пациентов с гонартрозом 1-й и 2-й стадии, что привело к уменьшению дозы нимесулида

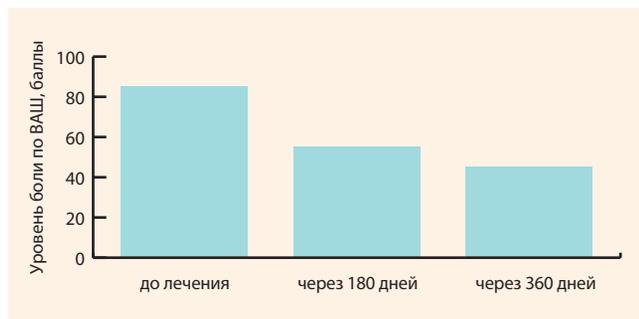
● **Рисунок 3.** Гистограмма уровня боли по ВАШ у пациентов с гонартрозом 1–2–3-й стадии группы наблюдения №1 через 180 и 360 дней приема нимесулида + Мукосат

● **Figure 3.** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in patients with degree 1–2–3 gonarthrosis of study group No. 1 after 180 and 360 days of nimesulide + Mucosat intake



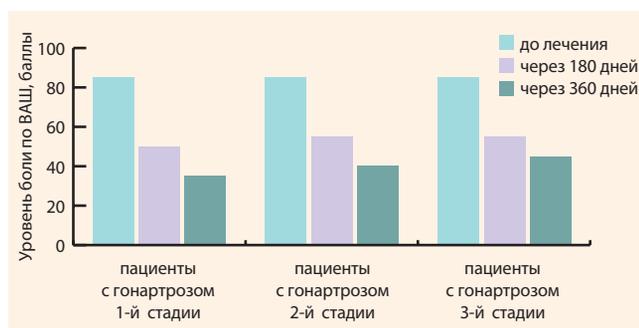
до 100 мг/сут на 2–3-и сут. с последующей его отменой. Эффективность применения локальной терапии ГК РИПАРТ у пациентов с 3-й стадией гонартроза проявлялась после 3-й инъекции в коленный сустав с последующим снижением дозы нимесулида на 22-е сут. до 100 мг/сут. Дипроспан был назначен 3 пациентам с реактивным синовитом с 3-й стадией заболевания. Показанием для повторного курса инъекций ГК РИПАРТ явился рецидивирующий болевой синдром у 15 пациентов при нагрузке и после нагрузки через 6 мес. после первого курса. Повторные инъекции препарата РИПАРТ получили 15 пациентов с 3-й стадией двустороннего гонартроза. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по ВАШ у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по ВАШ не снижался менее 35–40 мм (рис. 4).

- **Рисунок 4.** Гистограмма уровня боли по ВАШ у пациентов группы наблюдения №2 с гонартрозом 3-й стадии (нимесулид + РИПАРТ) через 180 и 360 дней наблюдения
- **Figure 4.** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in patients with degree 3 gonarthrosis of study group No. 2 (nimesulide + RIPART) after 180 and 360 days of observation



В группе сравнения №3 у 30 пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии комбинированная терапия «нимесулид + Мукосат + РИПАРТ» демонстрировала более заметное

- **Рисунок 5.** Гистограмма уровня боли по ВАШ у 30 пациентов группы наблюдения №3 (нимесулид + Мукосат + РИПАРТ) с гонартрозом 1–2–3-й стадии по результатам 12-месячного наблюдения
- **Figure 5.** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in 30 patients with degree 1–2–3 gonarthrosis of study group No. 3 (nimesulide + Mucosate + RIPART) based on the results of 12-month observation



снижение боли по ВАШ, увеличение толерантности к нагрузке, снижение суммарного индекса Лекена (рис. 5).

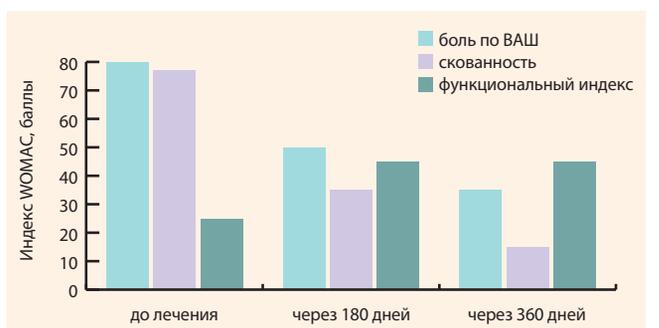
Нимесулид пациенты с гонартрозом 3-й стадии продолжали принимать в дозе 200 мг в сутки в течение 30 дней с последующим приемом по «требованию» в течение всего периода наблюдения (перед нагрузкой, после нагрузки) в дозе от 100 до 200 мг/сут. Уровень боли по ВАШ у пациентов с гонартрозом 3-й стадии снижался на 20–23-й день и медленно подвергался регрессу с исходных значений в 80–85 мм до 35–40 мм. Повторные курсы локальной терапии ГК РИПАРТ (через 6 мес.) потребовались 10 пациентам с гонартрозом 3-й стадии. Пациентам с гонартрозом 1–2-й стадии нимесулид был отменен на 8-е сут., уровень боли по ВАШ через 6 мес. не превышал 15–20 мм. По всем 17 пунктам шкалы WOMAC в течение 12 мес. пациенты отмечали достоверное ($p < 0,05$) улучшение подвижности пораженных суставов (рис. 6). Дипроспан в группе пациентов с гонартрозом 3-й стадии был назначен в двух случаях развития реактивного синовита на фоне увеличения нагрузки и улучшения общего состояния здоровья.

За 12 мес. наблюдения (табл. 2) выявлено достоверное снижение боли у пациентов с гонартрозом 1–2-й стадии ($p < 0,05$), рецидивы синовитов наблюдались только в 8 случаях (7,2%), повышение толерантности к нагрузке наиболее заметным было у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза, а также в группе №3 при назначении Мукосата и введении ГК РИПАРТ локально при всех стадиях гонартроза. За весь период наблюдения не выявлено ни одного случая НПВП-индуцированной гастропатии, что подтверждает безопасность и целесообразность применения в качестве НПВП нимесулида в амбулаторной практике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие многочисленные рекомендации по ведению больных ОА коленных (КС), тазобедренных (ТС)

- **Рисунок 6.** Динамика индекса WOMAC по международному опроснику боли, скованности и функциональной активности у пациентов с гонартрозом 3-й стадии в группе №3 (нимесулид + РИПАРТ+ Мукосат) через 180 и 360 дней
- **Figure 6.** Movement of WOMAC index based on the international pain, stiffness and functional activity questionnaire in patients with degree 3 gonarthrosis in group No. 3 (nimesulide + RIPART + Mucosate) after 180 and 360 days



- **Таблица 2.** Результаты 12-месячного сравнительного исследования эффективности локальной терапии ГК РИПАРТ и применения хондропротектора Мукосат при гонартрозе 1–3-й стадии
- **Table 2.** The findings of 12-month comparative study of effectiveness of local RIPART HA therapy and the use of Mucosat chondroprotector for the treatment of degree 1–3 gonarthrosis

Пациенты с гонартрозом 1–3-й стадии	N	Повышение толерантности к нагрузке	Рецидив синовита	ВАШ, 30-й день	ВАШ, 60-й день	ВАШ, 180-й день	ВАШ, 360-й день	Индекс Лекена
1–2-я стадия «нимесулид + Мукосат»	15	+++		10–15 мм	15 мм	25–35 мм	30–35 мм	1–2
3-я стадия «нимесулид + Мукосат»	15	+	6	25–30 мм	25–30 мм	55 мм	60–65 мм	5–7
1–2-я стадия «нимесулид + РИПАРТ»	15	+++		10–15 мм	15–20 мм	25–30 мм	30–35 мм	1–2
3-я стадия «нимесулид + РИПАРТ»	15	+	2	20–25 мм	35–40 мм	50 мм	60 мм	5–7
1–2-я стадия «нимесулид + РИПАРТ + Мукосат»	15	+++		5–10 мм	10–15 мм	20–25 мм	25–30 мм	1–2
3-я стадия «нимесулид + Мукосат + РИПАРТ»	15	++	-	20 мм	25 мм	45 мм	50 мм	3–4

суставов и суставов кистей, разработанные ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), содержат данные об эффективности тех или иных методов лечения, безопасности и нежелательных явлениях (НЯ), имеющие различные уровни доказательности. В 2019 г. прежние рекомендации были обновлены с использованием доказательной системы GRADE, новых систематических обзоров и метаанализов (ESCEO, OARSI) [7, 8, 18]. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамин (ГА), хондроитин сульфат (ХС), диацереин, неомыляемые соединения масла авокадо/сои оказывают при ОА положительное действие (от незначительного до умеренного) [22, 23]. ESCEO рекомендует использование этих препаратов, но только произведенных на основе качественных фармацевтических субстанций, для базисного лечения ОА [7, 8, 21–23]. В частности, применение при ОА кристаллического ГА сульфата в нескольких исследованиях продолжительностью от 6 мес. до 3 лет доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль [21]. По эффективности это лечение соответствовало действию коротких курсов НПВП. ХС обладает способностью замедлять прогрессирование ОА. Кроме того, этот препарат оказывает выраженное обезболивающее действие, хотя мнения разных исследователей по данному вопросу не всегда совпадают. Недавно опубликованное исследование показало клинически значимое симптоматическое действие ХС и его способность эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений хряща [23, 24]. Известно, что изменение свойств синовиальной жидкости (СЖ) играет большую роль (как механическую,

так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании ОА. Изменение СЖ при ОА прежде всего заключается в снижении ее эластичности и вязкости и, как следствие, в ухудшении лубрикативной и протективной функции. ГК входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса в других областях. Она выполняет важную функцию в поддержании пластичности и эластичности суставного хряща [20, 21, 23] и вязкости, эластичности и лубрикативных свойств СЖ [25–27], играет роль фильтра для продуктов дегградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране. У больных гонартрозом уменьшаются концентрация и протяженность цепей (или молекулярная масса – ММ) ГК [27]. Это легло в основу гипотезы, согласно которой уменьшение вязкости СЖ может быть причиной боли при ОА, и послужило предпосылкой для использования инъекций ГК для замещения СЖ [11, 18, 19]. Дальнейшие многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ГК не только улучшает лубрикативные свойства СЖ, но и оказывает антикатаболическое и анаболическое действие, влияя на патогенетически значимые факторы при ОА. Введение экзогенной ГК обеспечивает следующие эффекты:

1. Влияние на матриксные протеогликаны, коллагены и гиаладгерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках [21–24];
2. Воздействие на регуляцию синтеза эндогенной ГК, протеогликанов и коллагенов; ингибирование экспрессии и функции энзимов, участвующих в дегградации хряща; регуляция апоптоза; ингибирование воспалительного ответа [24, 26–28];
3. Подавление экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ1 β и матриксной металлопротеиназы-3 (ММП) (стромелизин), которая участвует в дегградации матриксных компонентов протеогликанов и кол-

лагена II типа [26–28], ингибирует вызванную ИЛ1 β стимуляцию продукции ММП1, ММП2 и ММП13, возможно, через взаимодействие ГК с CD44 на хондроцитах [26–28];

4. Подавление апоптоза хондроцитов и деградации хряща, по данным морфометрического анализа [27], предупреждение изменений содержания протеогликанов [27–29];
5. Противовоспалительное действие: ингибирование миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции простагландинов, предупреждение оксидативного повреждения свободными радикалами и ингибирования противовоспалительных цитокинов [22–24, 26]; уменьшение числа активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ, уменьшение синовиальной эффузии у больных ОА [23]. Клиническая эффективность внутрисуставных инъекций ГК различной молекулярной массы (ММ) оценена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [7, 19, 31]. Клиническая эффективность 3 внутрисуставных инъекций ГК по 2,0 мл при ОА показана в ряде РКИ продолжительностью 8, 12 и 26 недель [7, 19, 31]. Во всех исследованиях наблюдалось достоверное снижение уровня боли ($p < 0,05$ – $< 0,0001$ по сравнению с плацебо). Таким образом, ГК РИПАРТ относится к медленнодействующим препаратам, используемым в лечении ОА (SYSADOA). По последним рекомендациям ESCEO 2014 г. [7, 11, 13], препараты ГК назначают при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать РИПАРТ и на более ранних этапах.

Мукосат с содержанием хондроитина сульфата 100 мг в ампулах для в/м введения стимулирует регенерацию хрящевой ткани, а также принимает участие в синтезе соединительной ткани, способствуя предотвращению процессов разрушения хряща. Введение экзогенного глюкозамина усиливает выработку хрящевого матрикса и обеспечивает неспецифическую защиту от химического повреждения хряща. Другим возможным действием глюкозамина является защита поврежденного хряща от метаболического разрушения, вызываемого НПВП и ГКС, а также собственное умеренное противовоспалительное действие. Хондроитина сульфат служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование гиалуронана, синтез протеогликанов и коллагена типа II, а также защищает гиалуронон от ферментативного расщепления (путем подавления активности гиалуронидазы); поддерживает вязкость синовиальной жидкости, стимулирует механизмы репарации хряща и подавляет активность тех ферментов, которые расщепляют хрящ (эластаза, гиалуронидаза). При лечении остеоартрита облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВП [7, 11, 13, 27, 28, 30].

В нашем наблюдении исследована модель комбинированного применения ГК РИПАРТ и хондропротектора Мукосат на фоне стартовой терапии НПВП (нимесулид). Выявлено, в том числе и на основании оценки пациентом и врачом общего состояния с использованием ВАШ (соответственно $p = 0,0001$ и $p < 0,03$) – достоверное улучшение качества жизни пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии с улучшением функциональной активности и снижением уровня боли в коленных суставах, в отличие от пациентов, принимавших только Мукосат + нимесулид или РИПАРТ + нимесулид (длительность эффекта, оцененного по WOMAC ($p = 0,07$ для шкалы боли, $p = 0,001$ для шкалы функциональной активности)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК РИПАРТ относится к медленнодействующим препаратам, используемым в лечении ОА (SYSADOA). По рекомендациям ESCEO 2014 г. [7], препараты ГК назначают при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать РИПАРТ и на более ранних этапах. Внутрисуставное введение препаратов ГК – эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект, продолжительность которого зависит от молекулярной массы производного ГК. Наличие у ГК РИПАРТ структурно-модифицирующих свойств подтверждено данными исследований и реальной клинической практикой. Наконец, при проведении медико-экономического анализа у 90 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза (НПВП + хондропротекторы), либо инъекции ГК РИПАРТ, выявлено достоверно значимое увеличение эффекта, оцененного по индексам Лекена и WOMAC ($p < 0,0001$) с 1-го по 12-й мес. наблюдения, без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение ГК РИПАРТ в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов на длительный период. Полученные данные позволяют рекомендовать при 1–3-й стадии гонартроза локальную терапию ГК РИПАРТ в комбинации с хондропротектором Мукосат с коротким курсом нимесулида как преимущественный метод лечения в сравнении с назначением одного из хондропротекторов. Рекомендуется амбулаторно использовать выявленные преимущества и возможности локальной терапии ГК РИПАРТ у пациентов с различной степенью гонартроза наряду с назначением хондропротектора Мукосат и НПВП нимесулид. Необходимо продолжить наблюдение за группами больных гонартрозом различной стадии для выработки более рациональных фармакологических и немедикаментозных стратегий с целью повышения качества жизни и улучшения состояния пациентов.



Поступила / Received 27.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2020

Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

- Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Мозговая Е.Э. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Южном Федеральном округе: состояние и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2007;(3):4–6. Режим доступа: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/viewFile/818/510>.
- Мазуров В.И. (ред.) *Клиническая ревматология (руководство для врачей)*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ФОЛИАНТ; 2005. 520 с. Режим доступа: <https://b-ok2.org/book/2445267/f5d0e2>.
- Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.) *Ревматология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. Режим доступа: <https://ru.b-ok.cc/book/2167290/d3fa6b>.
- Мозговая Е.Э., Зборовская И.А. Остеоартроз – самое частое заболевание суставов. *Лекарственный вестник*. 2012;6(7):33–40. Режим доступа: <https://docviewer.yandex.ru/view/952720179>.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ*. 2006;14(25):1769–1778. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelnyh_preparatov_Klinicheskie_rekomendacii/
- Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология: клинические рекомендации*. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 326–345. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0311V3.html>.
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом – 2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. *Современная ревматология*. 2015;9(4):37–43. Режим доступа: doi: 10.14412/19967012201543743.
- Чичасова Н.В. Обновленные международные рекомендации 2016 г. по ведению больных остеоартрозом: фокус на хондроитин сульфат, глюкозамин и их комбинацию (препарат Терафлекс®). *Consilium Medicum*. 2017;19(9):69–76. doi: 10.26442/2075-1753_19.9.69-76.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Режим доступа: <https://medknigasevis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М. (ред.) *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство*. М.: Е-нот; 2017. 528 с.
- Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):96–102. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000213.
- Зоря В.И., Лазивили Г.Д., Шлаковский Д.Е. *Деформирующий артроз коленного сустава: руководство*. М.: Литтерра; 2010. 320 с. Режим доступа: <http://library.brkmed.ru/slide/306/>.
- Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структурм) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность. *РМЖ*. 2009;(3):170. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_Strukturum_v_lichenii_osteoartroza_patogeneticheskoe_deystvie_i_klinicheskaya_effektivnosty.
- Насонова В.А., Насонов Е.Л. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*. М.: Литтерра; 2005. Т. 3, с. 143–149. Режим доступа: <https://b-ok.xyz/book/2427683/75ee9f>.
- Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач*. 2013;(6):66–69. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435786>.
- Верткин А.Л. *Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей*. М.: Эксмо; 2015. 84 с. Режим доступа: <https://www.libfox.ru/637553-arkadij-vertkin-komorbidnyy-patsient-rukovodstvo-dlya-prakticheskikh-vrachej.html>.
- Галушко Е.А., Bolshakova T.Y., Виноградова И.Б., Ivanova O.N., Лесняк О.М., Menshikova L.V., Petrachkova T.N., Эрдес Ш.Ф. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11–17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Беленький А.Г., Денисов Л.Н., Панасюк Е.Ю., Иониченок Н.Г. и др. Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил» для лечения гоартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного маскированного годичного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(6):49–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19394546>.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty P., Bannurth W., Bijlsma J.W., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
- Lippiello L. Collagen Synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of Glucosamine HCL and chondroitin sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(2):219–224. doi: 10.1093/ecam/nel081.
- Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, noninferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
- Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
- Fransen M., Agalotiis M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
- Zeng C., Wei J., Li H. et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015;18(5):16827. doi: 10.1038/srep16827.
- Алексеева Л.И., Шапова Е.П., Кашева Н.Г. и др. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент*. 2018;(16):34–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnogotsentrovoye-prospektivnoe-nablyudatelnoe-issledovanie-po-primeneniyu-preparatov-artra-msm-forte-i-artra-u-patsientov-s>.
- Pham T., Cornea A., Blicck K.E., Jenkins A., Scofield R.H. Oral Glucosamine in Doses Used to Treat Osteoarthritis Worsens Insulin Resistance. *Am J Med Sci*. 2007;333(6):333–339. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318065bdeb.
- Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin Sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):14–21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
- Juni P., Dieppe P., Donovan J., et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology*. 2003;42(4):516–521. doi: 10.1093/rheumatology/keg196.
- Suri P.K., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM&R*. 2012;4(5S):10–19. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
- Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

References

- Zborovsky A.B., Fofanova N.A., Mozgovaya E.E. Rheumatic diseases and rheumatological service in the southern Federal district: state and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2007;(3):4–6. (In Russ.) Available at: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/viewFile/818/510>.
- Mazurov V.I. (ed.). *Clinical rheumatology (guide for doctors)*. 2nd ed., Rev. and extra. Saint Petersburg: FOLIANT; 2005. 520 p. (In Russ.) Available at: <https://b-ok2.org/book/2445267/f5d0e2>.
- Nasonov E.L., Nasonova V.A. (eds.) *Rheumatology: national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 720 p. (In Russ.) Available at: <https://ru.b-ok.cc/book/2167290/d3fa6b>.
- Mozgovaya E.E., Zborovskaya I.A. Osteoarthritis is the most common joint disease. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal bulletin*. 2012;6(7):33–40. (In Russ.) Available at: <https://docviewer.yandex.ru/view/952720179>.
- Nasonov E.L., Karateev A.E. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *RMZH = RMI*. 2006;14(25):1769–1778. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelnyh_preparatov_Klinicheskie_rekomendacii/.

6. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: clinical guidelines*. 2nd ed., revised and updated. M.: GEOTAR-Media Publishers; 2011. pp. 326–345. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0311V3.html>.
7. Chichasova N.V., Imametdinova G.R. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):37–43. (In Russ.) Available at: doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-37-43.
8. Chichasova N.V. Updated international guidelines for the management of patients with osteoarthritis in 2016: focus on chondroitin sulfate, glucosamine and their combination (Theraflex®). *Consilium Medicum*. 2017;19(9):69–76. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_19.9.69-76.
9. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
10. Mazurov V.I., Lesnyak O.M. (eds.). *Rheumatology. Pharmacotherapy without errors. Guide*. Moscow: E-Noto; 2017. 528 p.
11. Belyaeva E.A., Avdeeva O.S. The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(5):96–102. (In Russ.) doi: 10.26442/0403660.2019.05.000213.
12. Zorya V.I., Lazishvili G.D., Shpakovsky D.E. *Deforming arthrosis of the knee joint: a guide*. Moscow: Litterra; 2010. 320 p. (In Russ.) Available at: <http://library.brkmed.ru/slide/306/>.
13. Chichasova V. Chondroitin sulfate (Structum) in the treatment of osteoarthritis: pathogenetic effect and clinical efficacy. *RMZH = RMJ*. 2009;(3):170. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_Structum_v_lechenii_osteoaortroza_patogeneticheskoe_deystvie_i_klinicheskaya_effektivnosty.
14. Nasonova V.A., Nasonov E.L. *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases*. Moscow: Litterra; 2003. Vol. 3, pp. 143–149. (In Russ.) Available at: <https://b-ok.xyz/book/2427683/75ee9f>.
15. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2013;(6):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435786>.
16. Vertkin A.L. *Comorbid patient. Guide for practitioners*. Moscow: Eksmo; 2015. 84 p. (In Russ.) Available at: <https://www.libfox.ru/637553-arkadiy-vertkin-komorbidity-patsient-rukovodstvo-dlya-prakticheskikh-vrachey.html>.
17. Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V., Petrachkova T.N., Erdes S.F. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
18. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
19. Belenky A.G., Denisov L.N., Panasyuk E.Y., Lonichenok N.G. et al. Hyaluronic acid preparation "Ostenil" for the treatment of osteoarthritis. Results of multicenter randomized masked a year's study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):49–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19394546>.
20. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
21. Lippiello L. Collagen Synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of Glucosamine HCL and chondroitin sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(2):219–224. doi: 10.1093/ecam/nel081.
22. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, noninferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
23. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
24. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
25. Zeng C., Wei J., Li H. et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015;18(5):16827. doi: 10.1038/srep16827.
26. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., et al. Multicenter prospective observational study on ARTHRA MSM Forte and ARTHRA in patients with osteoarthritis of the knee and/or hip joints and/or lower back pain (preliminary results). *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2018;(16):34–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnogotsentrovoye-prospektivnoe-nablyudatelnoe-issledovanie-po-primeneniyu-preparatov-artra-msm-forte-i-artra-u-patsientov-s>.
27. Pham T., Cornea A., Blick K.E., Jenkins A., Scofield R.H. Oral Glucosamine in Doses Used to Treat Osteoarthritis Worsens Insulin Resistance. *Am J Med Sci*. 2007;333(6):333–339. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318065bdbe.
28. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin Sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):14–21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
29. Juni P., Dieppe P., Donovan J., et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology*. 2003;42(4):516–521. doi: 10.1093/rheumatology/keg196.
30. Suri P.K., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM&R*. 2012;4(5S):10–19. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
31. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

Информация об авторе:

Кузнецов Владимир Иванович, к.м.н., врач-ревматолог терапевтического отделения поликлиники, Государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи №15 г. Волгограда»; 400026, Россия, Волгоград, ул. Андиганская, д. 1а; e-mail: kbsmp15@mail.ru

Information about the author:

Vladimir I. Kuznetsov, Cand. of Sci. (Med.), Rheumatologist, Therapeutics Department, Outpatient Hospital, State Healthcare Institution "Volograd Clinical Emergency Hospital No.5"; 1A, Andizhanskaya St., Volgograd, 400026, Russia; e-mail: kbsmp15@mail.ru