

Обоснование стратегической терапии гонартроза хондроитин-содержащими препаратами у больных сахарным диабетом

И.Г. Красивина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru
 Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru
 Н.В. Долгов¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Введение. В настоящее время отмечается высокая распространенность сахарного диабета типа 2 (СД2) и остеоартроза (ОА). СД2 ухудшает прогноз результатов эндопротезирования при ОА, а также становится дополнительным фактором небезопасности назначения традиционно часто используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и локальных инъекций глюкокортикостероидов. Более безопасным считается назначение хондроитина сульфата (ХС).

Задачи. Выявить клинические, рентгенологические и артрозонографические особенности проявлений гонартроза при сопутствующем СД2 и связанные с ними различия в стратегической консервативной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 386 женщин с ОА коленных суставов (средний возраст 61,3 ± 7,8 года). Пациентки были распределены в группы зугликемического статуса (группа «ОА», n = 224) и коморбидных по СД2 (группа «ОА + СД2», n = 162). Оценивали амплитуду активной подвижности коленных суставов (КС), степень тяжести гонартроза по альгофункциональному индексу Lequesne, по опроснику WOMAC. Выполняли рентгенографию и артрозонографию КС.

Результаты. У больных «ОА + СД2» были менее выражены АФИ_Lequesne на 18,2% (p = 0,0001), суммарный индекс WOMAC – на 15,6% (p = 0,0001) по сравнению с группой «ОА». В группе «ОА + СД2» первая рентгенологическая стадия встречалась в 2,6 раза реже, а третья – в 2 раза чаще относительно группы «ОА» ($\chi^2 = 25,5$; p = 0,001). При артрозонографии в группе «ОА + СД2» отмечалось более выраженное истончение суставного хряща и более грубый остеофитоз. Маскирующее влияние СД2 на симптоматику ОА приводило к более редкому применению у больных «ОА + СД2» медленно действующих симптом-модифицирующих средств, содержащих ХС, в 1,7 раза относительно пациентов «ОА».

Заключение. У больных гонартрозом сопутствующий СД2 минимизирует симптомы, но ускоряет дегенерацию тканей коленных суставов. Сведения об ухудшении углеводного обмена при длительном использовании хондроитина сульфата отсутствуют, что позволяет говорить о безопасности такой терапии для больных ОА, коморбидных по СД.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, сахарный диабет 2-го типа, хондроитин сульфат, боль, функциональная активность, остеофитоз, углеводный обмен

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Обоснование стратегической терапии гонартроза хондроитин-содержащими препаратами у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2020;(7):87–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-87-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Substantiation of strategic therapy of gonarthrosis by chondroitin-containing drugs in diabetes mellitus patients

Irina G. Krasivina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru
 Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru
 Nikolay V. Dolgov¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there is a high prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) and osteoarthritis (OA). DM2 worsens the prognosis of arthroplasty for OA, and also becomes an additional insecurity factor in the administration of traditionally often used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and in local injections of glucocorticosteroids. It is considered safer to prescribe chondroitin sulfate.

Objective. Identification of clinical, radiological and arthrosonographic features of the manifestations of gonarthrosis with concomitant DM2 and related differences in the strategic conservative therapy.

Methods. The study included 386 women with OA of knee joints (mean age 61,3 + 7,8 years). Patients were divided into groups of euglycemic status (group "OA", n = 224) and comorbid according to DM2 (group "OA + DM2", n = 162). The amplitude of an active mobility of the knee joints (KJ), the severity of gonarthrosis using the Lequesnealgo-functional index (AFI_Lequesne) and the WOMAC questionnaire were assessed. Radiography and arthrosonography of the KJ were performed.

Results. In patients in group "OA + DM2" AFI_Lequesne were less by 18,2% ($p = 0,0001$), the total WOMAC index were less by 15,6% ($p = 0,0001$) compared with the "OA" group. In the group "OA + DM2", the first x-ray stage was 2,6 times less common, and the third was 2 times more likely than the group "OA" ($\chi^2 = 25,5$; $p = 0,001$). The arthrosonography in the group "OA + DM2" detected a more pronounced thinning of the articular cartilage and more severe osteophytosis. The masking effect of DM2 on the symptoms of OA led to a rarer use of slowly acting symptom-modifying agents containing chondroitin in patients with "OA + DM2" in 1,7 times as compared with "OA" patients.

Conclusions. In patients with gonarthrosis, concomitant DM2 minimizes symptoms, but accelerates the degeneration of the knee joints tissues. There is no information on the deterioration of the carbohydrate metabolism with a prolonged use of chondroitin sulfate, which suggests the safety of such therapy for patients with OA and concomitant diabetes mellitus type 2.

Keywords: Knee osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, chondroitin sulfate, pain, functional activity, osteophytosis, carbohydrate metabolism

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Substantiation of strategic therapy of gonarthrosis by chondroitin-containing drugs in diabetes mellitus patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):87–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-87-94.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире отмечается высокая распространенность первичной и общей заболеваемости сахарным диабетом и остеоартрозом. Среди американского населения сахарный диабет 2-го типа (СД2) зафиксирован у 10–15% населения старше 50 лет, остеоартроз (ОА) – у 40% старше 60 лет [1]. В России частота встречаемости ОА составляет 13%, а в старших возрастных группах превышает 50%¹. СД2 рассматривается как фактор риска ОА, способствуя развитию хронического воспаления и артритической трансформации хрящевой ткани суставов [2]. СД2 ухудшает прогноз результатов эндопротезирования при ОА, а также становится дополнительным фактором небезопасности назначения традиционно часто используемых парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и локальных инъекций глюкокортикостероидов (ГКС). Более безопасной считается комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата [3, 4].

ХС и другие соединения, такие как глюкозамин, используются в медицинских целях более 50 лет. ХС продается как безрецептурная биологически активная добавка в Северной Америке и является лекарством, отпускаемым по рецепту в соответствии с законодательством Европейского агентства по медицине (ЕМЕА) в Европе [5].

Сравнительный анализ эффективности 10 различных пищевых добавок из разных европейских стран и двух фармацевтических препаратов, содержащих ХС и глюкозамин, показал, что продукты фармацевтического качества продемонстрировали эффективную модуляцию биомаркеров, противодействующих воспалению и улучшающих жизнеспособность и физиологическое состояние хондроцитов и синовиоцитов человека. В противоположность этому большинство пищевых добавок были цитотоксичны при испытанных концентрациях [6].

Согласно последнему отчету Technavio по исследованию рынка, ожидается, что мировой рынок ХС в период с 2020 по 2024 г. превысит среднегодовой темп роста более 3%².

Цель исследования: клинико-инструментальное и информационное обоснование использования хондроитин-содержащих препаратов у больных гонартрозом, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа.

Задачи исследования: 1) выявление клинических, рентгенологических и артросонографических особенностей проявлений гонартроза при сопутствующем СД2 и связанных с ними различий в стратегической консервативной терапии; 2) анализ информационных источников по фармакодинамике, фармакокинетики ХС и влиянию его длительного применения на углеводный обмен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

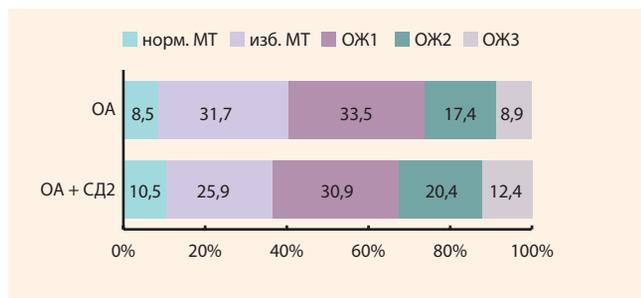
В исследование включено 386 женщин с остеоартрозом коленных суставов (ОАКС) в возрасте от 41 до 79 лет (61,3 ± 7,8 года). Диагноз ОАКС устанавливался в соответствии с критериями American Rheumatism Association. При определении рентгенологической стадии заболевания использовали классификацию по J.N. Kellgren и J.S. Lawrense. Не включались в исследование больные с 4-й рентгенологической стадией. Пациентки были распределены в группы эугликемического статуса (группа «ОА», $n = 224$) и коморбидных по СД2 (группа «ОА + СД2», $n = 162$). Группы не различались между собой по возрасту (60,8 ± 7,8 и 62,0 ± 7,8 лет), давности установления диагноза ОАКС (7,9 ± 6,0 и 8,6 ± 6,5 лет), ИМТ (31,9 ± 5,6 и 32,7 ± 6,2 кг/м²), окружности талии (100,9 ± 14,2 и 102,4 ± 15,2 см). Больные с различными степенями ожирения преобладали в обеих группах (59,8 и 63,7%). Частота различных градаций ИМТ представлена на рис. 1. Наличие узелков Гебердена как маркера генетически обусловленного первичного генерализованного ОА зарегистрировано у 115 человек (59,4%) в группе «ОА» и у 90 больных (55,6%) в группе «ОА + СД2».

Методы клинического обследования коленных суставов включали измерение амплитуды (Ампл.) активной подвижности коленных суставов (КС) в градусах, оценку степени тяжести гонартроза по альгофункциональному индексу Lequesne (АФИ_Lequesne) и вычисление шкал боли, скованности и дисфункции по специальному опроснику WOMAC. Дополнительно оценивали выраженность

¹ Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22. М., 2011.

² Исследовательская компания Technavio, <https://www.technavio.com/>.

- **Рисунок 1.** Частота различных градаций ИМТ в группах «ОА» и «ОА + СД2»
- **Figure 1.** Frequency of different grades of BMI in OA and OA + T2DM groups



боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при ежедневной активности (ВАШ_Д) и во время ночного отдыха (ВАШ_Н). Определяли работоспособность параартикулярных мышц коленного сустава (патент РФ № 2289296) с помощью динамической гравиметрической пробы (ДГП). В ее основе лежит осуществление пациентом активной динамической нагрузки постоянной мощности путем подъема и опускания ногой груза заданной массы на определенную высоту. Выполненная мышечная работа вычислялась в Дж.

Инструментальные методы исследования. Рентгенография коленных суставов выполнялась в стандартных проекциях для оценки рентгенологической стадии ОА, ультразвуковое исследование (УЗИ) КС осуществлялось на ультразвукографе «Nemio Toshiba XG» (Japan) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Количественно (в мм) измеряли высоту суставного хряща медиального (СХмед) и латерального (СХлат) участков большеберцовой кости (в норме от 2 до 3 мм) при заднем поперечном сканировании, толщину синовиальной оболочки (СО) в проекции супрапателлярной сумки при сагиттальном сканировании переднелатеральной поверхности коленного сустава. Полуколичественная оценка (в баллах) осуществлялась для объема синовиальной жидкости (СЖ) в полости сустава и выраженности остеофитоза при продольном сканировании медиального (ОФмед) и латерального (ОФлат) отделов тибioфemorального сочленения.

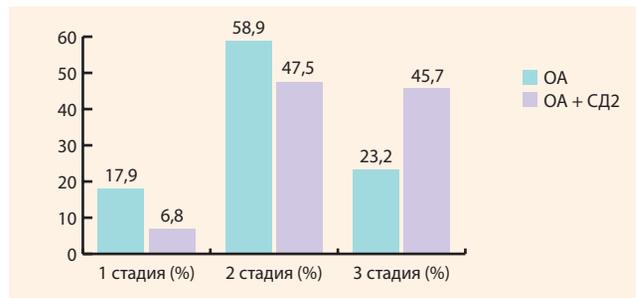
РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка рентгенологической стадии гонартроза выявила, что в группе «ОА» первая стадия встречалась у 40, вторая у 132, третья у 52 человек, а в группе «ОА + СД2», соответственно, у 11, 77 и 74 больных. Частота встречаемости различных рентгенологических стадий представлена на рис. 2.

В группе «ОА + СД2» первая рентгенологическая стадия встречалась в 2,6 раза реже (7% против 18%), в то время как третья рентгенологическая стадия в два раза чаще (46% против 23%) по сравнению с группой «ОА» ($\chi^2 = 25,5$; $p = 0,001$).

В табл. 1 представлены основные клинические параметры у больных гонартрозом в зависимости от наличия СД2.

- **Рисунок 2.** Частота встречаемости рентгенологических стадий гонартроза
- **Figure 2.** Prevalence of radiological stages of gonarthrosis



- **Таблица 1.** Основные клинические параметры у больных гонартрозом в зависимости от наличия СД2
- **Table 1.** The main clinical parameters in patients with gonarthrosis depending on the presence of T2DM

Параметр	ОА	ОА + СД2	t-value (p); % ОА + СД2 к ОА
АФИ_Lequesne	13,7 ± 4,9	11,2 ± 4,7	6,8(0,0001); -18,2
WOMAC_Б (балл)	14,8 ± 4,3	12,8 ± 4,3	4,7(0,0001); -13,5
WOMAC_сков. (балл)	6,6 ± 1,8	5,0 ± 2,1	7,7(0,0001); -24,2
WOMAC_актив. (балл)	52,8 ± 14,2	45,0 ± 14,9	5,2(0,0001); -14,8
WOMAC_сумм. (балл)	75,0 ± 20,0	63,3 ± 20,0	5,7(0,0001); -15,6
ВАШ_Д (мм)	59,1 ± 19,4	46,3 ± 20,5	6,3(0,0001); -21,7
ВАШ_Н (мм)	55,0 ± 22,5	44,6 ± 21,7	4,6(0,0001); -18,9
Ампл. (град.)	94,4 ± 16,9	111,1 ± 15,1	6,9(0,0001); 17,7
ДГП (Дж.)	29,9 ± 23,3	24,7 ± 22,4	2,2(0,028); -17,4

У больных «ОА + СД2» были менее выражены АФИ_Lequesne на 18,2% ($p = 0,0001$), затруднения в повседневной активности по шкале WOMAC_актив. – на 14,8% ($p = 0,0001$), работоспособность параартикулярных мышц колена – на 17,4% ($p = 0,028$) при большей на 17,7% ($p = 0,0001$) амплитуде подвижности КС. Суммарный индекс WOMAC в группе «ОА + СД2» был на 15,6% ($p = 0,0001$) ниже, чем в группе «ОА».

В табл. 2 представлены основные артрозонографические характеристики пациентов с ОА КС в зависимости от наличия сопутствующего СД2. У больных «ОА + СД2» определялся более выраженный остеофитоз: в 1,4 раза ($p = 0,0001$) с латеральной и в 1,2 раза ($p = 0,003$) с медиальной стороны тибioфemorального сочленения. В группе «ОА + СД2» была снижена высота суставного хряща на 30,9% над латеральным ($p = 0,0001$) и на 10,9% ($p = 0,023$) над медиальным мыщелком большеберцовой кости.

У пациентов «ОА + СД2» наблюдалась на 39,1% меньшая ($p = 0,0001$) толщина СО и в 1,6 раза менее выраженная ($p = 0,0001$) экссудация в полости КС. Частота выявления кист Бейкера статистически значимо не различалась между группами. На рис. 3 отражено количество больных

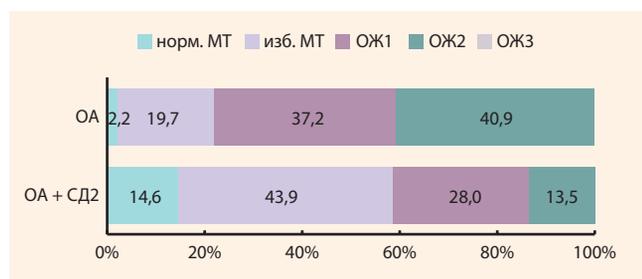
● **Таблица 2.** Основные артрозонографические характеристики больных гонартрозом в зависимости от наличия сопутствующего СД 2-го типа

● **Table 2.** The main arthrosonographic characteristics of patients with gonarthrosis depending on the presence of concomitant T2DM

Параметр	ОА	ОА + СД2	t-value(p); %ОА + СД2 к ОА
ОФ_лат. (балл)	1,65 ± 0,79	2,27 ± 0,69	6,1 (0,0001); 27,3
ОФ_мед. (балл)	1,89 ± 0,79	2,20 ± 0,81	3,0 (0,003); 14,1
СО (мм)	3,13 ± 1,11	2,25 ± 0,81	6,6 (0,0001); -39,1
СХ_лат. (мм)	1,61 ± 0,46	1,23 ± 0,44	6,3 (0,0001); -30,9
СХ_мед. (мм)	1,32 ± 0,42	1,19 ± 0,43	2,3 (0,023); -10,9
СЖ (балл)	2,34 ± 0,96	1,46 ± 0,96	6,9 (0,0001); -60,3
Наличие кист Бейкера	36%	23%	

● **Рисунок 3.** Количество больных с разной степенью экссудации в полость коленного сустава в зависимости от наличия СД 2-го типа (%)

● **Figure 3.** The number of patients with varying degrees of exudation into the knee joint cavity depending on the presence of T2DM (%)



с различной степенью экссудации в коленных суставах в группах «ОА + СД2» и «ОА».

Среди пациентов группы «ОА + СД2» преобладали лица с физиологическим (0 баллов) и минимальным (1 балл) объемом СЖ, суммарно они составляли 58,5% от числа лиц с гонартрозом и коморбидным СД 2-го типа. В группе «ОА» чаще выявлялись больные с выраженной экссудацией (2–3 балла), их доля составляла 78,1% ($\chi^2 = 40,7$; $p = 0,00000$). Таким образом, при УЗИ КС у пациентов группы «ОА + СД2» отмечались более выраженные дегенеративно-дистрофические изменения, проявляющиеся истончением СХ и более выраженным ОФ. Наряду с этим, у больных «ОА + СД2» отмечалась меньшая степень пролиферации СО и экссудации СЖ в полости КС.

При сборе анамнеза у больных гонартрозом учитывали факт использования в группах «ОА» и «ОА + СД2» пероральных медленно действующих симптом-модифицирующих средств, содержащих хондроитин и/или глюкозамин (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA), алфлутопа и внутрисуставного введения ГКС. Использование SYSADOA учитывали в случае приема препарата на протяжении 6 месяцев в течение

последнего года. Данные о применении алфлутопа и внутрисуставного введения ГКС выбирались из амбулаторных карт (табл. 3).

Не использовали в лечении медленно действующие симптом-модифицирующие средства 65,6% больных «ОА» и 83,3% «ОА + СД2» соответственно; применение пероральных препаратов, содержащих хондроитин и/или глюкозамин, было в 1,7 раза, а внутримышечное введение алфлутопа в 5,2 раза чаще в группе «ОА» ($\chi^2 = 17,6$; $p < 0,0001$). Внутрисуставное введение ГКС в 2,1 раза, а алфлутопа в 2,9 раза чаще применялось у больных группы «ОА» ($\chi^2 = 18,0$; $p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ХС и глюкозамина сульфат – широко используемые хондропротекторы, замедляющие дегенеративные изменения хряща и проявляющие противовоспалительные свойства, однако у больных ОА, коморбидных по СД2, обсуждается вероятность их влияния на углеводный метаболизм [1, 2].

ХС в чистом виде был выделен более 100 лет назад. В настоящее время у млекопитающих идентифицированы шесть основных типов ГАГ: ХС, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат, гепарин и гиалуроновая кислота. За исключением гиалуроновой кислоты, все другие ГАГ являются сульфатированными и существуют в виде анионных молекул, конъюгированных с коровьими белками, что делает их компонентом протеогликанов (PGs) [78].

Экспериментальные и клинические работы подтверждают безопасность использования хондропротекторов, в том числе глюкозамина сульфата с точки зрения формирования толерантности к глюкозе. В экспериментальных исследованиях для оценки влияния экзогенного глюкозамина на регуляцию глюкозы большое количество глюкозамина вводили животным внутривенно [8]. В этих условиях глюкозамин продемонстрировал тенденцию уменьшать секрецию инсулина и/или индуцировать резистентность к инсулину в периферических тканях, вызывая тем

● **Таблица 3.** Частота использования различных методов терапии остеоартроза в зависимости от наличия СД 2-го типа

● **Table 3.** The frequency of use of various methods of treatment of osteoarthritis depending on the presence of T2DM

Группа	Методы лечения ОА			$\chi^2(p)$
	Не использовали	Хондроитин и/или глюкозамин	Алфлутоп в/м	
Медленно действующие симптом-модифицирующие средства				
ОА, n(%)	147 (65,6)	55 (24,6)	22 (9,8)	17,6 (0,000)
ОА + СД2, n(%)	135 (83,3)	24 (14,8)	3 (1,9)	
Внутрисуставные инъекции				
	Не использовали	ГКС	Алфлутоп	
ОА, n(%)	150 (67)	46 (20,5)	28 (12,5)	18,0 (0,000)
ОА + СД2, n(%)	139 (85,8)	16 (9,9)	7 (4,3)	

самым повышение уровня глюкозы в крови. Однако внутривенные дозы, использованные в этих экспериментальных исследованиях, были очень высокими – от 3283,2 мг/кг/сут. до 436 363 мг/кг/сут. Типичная доза пероральных добавок глюкозамина для лечения артрита составляет около 20 мг/кг в день. Пероральное введение глюкозамина в рекомендуемых дозах не приведет к достижению уровней в плазме, наблюдаемых в этих исследованиях [1]. Другие авторы, исследующие клиническое применение добавок глюкозамина у животных, не обнаружили какого-либо неблагоприятного влияния на уровень глюкозы в крови [9]. При изучении эффектов перорального глюкозамина на моделях крыс, чувствительных к индуцированной сахаром резистентности к инсулину, было установлено, что пероральный глюкозамин не вызывает резистентность к инсулину [5]. В клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного влияния на показатели инсулинорезистентности как у здоровых добровольцев, так и у пациентов со сформировавшейся резистентностью к инсулину или с СД2 [2].

ХС входит в состав большинства биологических тканей и присутствует преимущественно в экстрацеллюлярном матриксе. Наибольшее содержание ХС обнаружено в соединительной ткани, хряще, коже, стенках сосудов, костной ткани, связках и сухожилиях [11].

Наиболее важные полисахаридные структурные компоненты СХ – хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат и кератансульфат, которые насыщают молекулы протеогликанов, обеспечивающих адаптационные резервы ткани [11]. При ОА значительно снижается концентрация хондроитин-4-сульфата в месте поражения СХ, что может служить маркером дегенеративного процесса [12].

ХС имеет молекулярную массу 50–100 кДа. После процесса экстракции молекулярная масса составляет 10–40 кДа в зависимости от сырья. ХС в основном получают из бычьего, свиного или морского (акульего) хряща. ХС обычно вводят перорально в дозах от 800 до 1200 мг/день. ХС быстро всасывается желудочно-кишечным трактом, биодоступность его, по разным данным, составляет от 10 до 45%. Обладая высокой тропностью к хрящу, ХС накапливается в основном в хрящевой ткани (максимальная концентрация в СХ достигается через 48 часов), но его крупная молекула не проникает в клетки (хондроциты, синовиоциты, остециты). Противовоспалительный эффект ХС реализуется за счет вовлечения мембранных рецепторов, что обеспечивает двойной эффект: фрагменты внеклеточного матрикса, затрагивающие эти рецепторы, вызывают воспалительную реакцию, и по механизму обратной связи уменьшается ядерная транслокация провоспалительных факторов транскрипции. Синовиальная оболочка не препятствует его проникновению в полость сустава. Выводится ХС почками в течение 24 часов. Время полувыведения – 310 минут. Нормы адекватного потребления и верхнего допустимого уровня для лечебного питания и БАД составляют для ХС 0,4 г и 1,2 г; для глюкозамина – 0,5 г и 0,75 г соответственно. Выраженность терапевтического эффекта ХС и глюкозамина – 0,78 и 0,44 соответственно [11, 13].

ХС плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте вследствие высоких значений отрицательного электрического заряда молекулы и молекулярной массы, также обсуждается роль особенностей кишечной микробиоты в широком разбросе диапазона всасываемости. Поиск путей преодоления низкой биодоступности ХС ведется в направлении образований полиионных комплексов, снижения молекулярной массы, конъюгации с альфа-линоленовой кислотой [13–15].

Противовоспалительный эффект ХС доказан снижением выраженности синовиита при индуцированном коллагеном артрите у мышей [16, 17]. Также оказалось возможным уменьшить количество провоспалительного цитокина, интерлейкина-6 (IL-6) в той же модели, а также редукцией IL-1, IL-6 в суставных тканях при адьювантном артрите Фрейнда при введении в качестве пищевой добавки и TNF-а и миелопероксидазы в плазме крыс с коллаген-индуцированным артритом после перорального приема [18–20]. Доказаны антикатаболические и анаболические свойства ХС (усиление синтеза гиалуроната в синовиальных клетках, синтеза коллагена и протеогликана типа II в хондроцитах человека), антиапоптотический, антиоксидантные механизмы [5, 21]. У пациентов с ОА, получающих высокие дозы ХС, отмечена более низкая встречаемость заболеваний сердечно-сосудистой системы, что связывают со снижением ХС провоспалительной активации моноцитов и эндотелиальных клеток и предотвращением образования атеросклеротических бляшек [22].

Данные доказательной медицины и мнения международных экспертов предполагают, что в комплексном лечении ОА обязательно должны присутствовать средства, влияющие на воспаление и метаболические процессы в хрящевой ткани и хондроцитах (хондроитин сульфат, комбинация ХС и глюкозамина гидрохлорида, глюкозамин сульфат или гидрохлорид, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин и гиалуриновая кислота) [23, 24].

Проведенные рандомизированные клинические исследования доказали наличие достоверного обезболивающего и противовоспалительного эффектов, увеличение объема функциональной активности и снижение утренней скованности и стартовых болей при длительном комбинированном применении глюкозамина и ХС [25].

GAIT было первым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, которое продемонстрировало эффективность комбинации глюкозамина и ХС в подгруппе пациентов с болью в колене от средней до тяжелой степени [26]. В исследовании MOVES (исследование многоцелевого остеоартрита с SYSADOA) показана меньшая эффективность ХС плюс гидрохлорида глюкозамина по сравнению с цефекоксибом в уменьшении боли [27]. Оба исследования подтверждают, что эта комбинация SYSADOA оказывается полезной при лечении пациентов с ОА коленных суставов, предлагая безопасную и эффективную альтернативу для пациентов с сердечно-сосудистыми или желудочно-кишечными заболеваниями. Участники из группы MOVES были включены в исследование, направленное на определение белковых биомаркеров эффективности назначе-

ния ХС и гидрохлорида глюкозамина. Пациенты были рандомизированы для получения 400 мг ХС плюс 500 мг глюкозамина (Droglican, Bioiberica) три раза в день или 200 мг целекоксиба каждый день в течение 6 месяцев. Первичным результатом было среднее уменьшение боли WOMAC от исходного уровня до 6 месяцев (выраженное как снижение на 20, 30, 50 или 70%). Пациенты были классифицированы как отвечающие и не отвечающие в соответствии с оценкой боли WOMAC и критериями OARSI-OMERACT, зарегистрированными в конце исследования (после 6 месяцев лечения). Специфичность в прогнозировании ответа на лечение ХС и глюкозамином подтвердил альфа-1-кислый гликопротеин-2 [28]. В ряде исследований продемонстрировано клиническое преимущество ХС над плацебо [29].

В 6-месячное открытое рандомизированное многоцентровое (9 центров) исследование эффективности и безопасности ХС в России было включено 555 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов I–III стадий. Основную группу составили 192 пациента, контрольную группу – 363 пациента. Препарат назначали в дозе 1,5 г/сут в течение первых 3 недель, затем 1 г/сут. На фоне лечения отмечена достоверная положительная динамика индекса Лекена (в 2 раза при гонартрозе и в 2,5 раза при коксартрозе, $p < 0,05$), боли в покое (в 3,8 раза при гонартрозе и в 3 раза при коксартрозе, $p < 0,05$) и при ходьбе ($p < 0,05$) и потребности в НПВП (в 5,7 раза при гонартрозе и в 4,6 раза при коксартрозе). В целом клиническое улучшение отмечено у 90,2% пациентов. Лечебный эффект сохранялся в течение 4,1 мес. при коксартрозе и 4,6 мес. при гонартрозе. В течение года после окончания лечения зафиксировано снижение частоты обострений заболевания, количество госпитализаций и обращений больных в поликлиники, улучшение качества жизни больных ОА [30].

В открытом рандомизированном 18-месячном проспективном параллельном исследовании на 80 пациентах с ОА коленных суставов изучались особенности симптоматического действия и переносимости ацетаминофена, глюкозамина сульфата (ГС), ХС и мелоксикама. Пациенты были рандомизированы в 4 группы. В I группе назначался ацетаминофен в максимальной дозе 2 г/сут; во II – ГС 1500 мг/сут курсами по 2 мес. (6 курсов за 18 мес.); в III – ХС 1500 мг/сут в первые 3 недели лечения, далее 1000 мг/сут в течение 6 мес. (2 курса за 18 мес.); в IV – мелоксикам 15 мг/сут; при достижении клинического эффекта доза мелоксикама могла быть уменьшена до 7,5 мг/сут. Уже с 4-й недели лечения у больных снизи-

лась утренняя скованность и изучаемые параметры болевого синдрома. Переносимость терапии была удовлетворительной. К 3-му и 6-му месяцу лечения снижалась потребность в НПВП у пациентов, получающих ГС и ХС соответственно. Результаты данного исследования указывают на целесообразность и безопасность длительного применения ГС, ХС и мелоксикама [31].

Таким образом, в настоящее время проведены многочисленные рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность ХС у больных ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гонартрозом сопутствующий СД2 оказывал влияние, маскирующее клиническую симптоматику, но усиливающее дегенеративно-дистрофические изменения в КС, что подтверждалось рентгенологическим и артроскопическим исследованиями. Основываясь на данных проведенного исследования, можно утверждать, что нарушения углеводного обмена, манифестирующие в виде СД 2-го типа, вносили неоднозначный разнонаправленный вклад в формирование суставного синдрома у больных гонартрозом. С одной стороны, наблюдалось снижение характеристик боли, дисфункции, нарушений качества жизни, уменьшалась экссудация в полость коленных суставов при ассоциированном СД2. Но с другой стороны, выявлялась большая частота III рентгенологической стадии, более грубый остеофитоз и более значительное снижение высоты суставного хряща при артроскопии. В клинической картине более выраженным дегенеративным изменениям соответствовала меньшая работоспособность квадрицепса при сочетании ОА с СД2. Маскирующее симптоматику ОА влияние СД2 приводило к более редкому применению у больных «ОА + СД2» медленно действующих симптом-модифицирующих средств, содержащих хондроитина сульфат и/или глюкозамина сульфат (гидрохлорид). Не исключено, что в этом кроется одна из причин более выраженной дегенеративной картины у больных «ОА + СД2». Между тем отсутствуют сведения об ухудшении углеводного обмена при длительном использовании ХС, что позволяет говорить о безопасности такой терапии для больных ОА, коморбидных по сахарному диабету.



Поступила / Received 11.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020

Принята в печать / Accepted 27.03.2020

Список литературы

- Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):75–83. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190309.
- Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., Hochberg M., Branco J., Bruyère O. et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9–19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005.
- Das A. Jr., Hammad T.A. Efficacy of combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(5):343–350. doi: 10.1053/joca.1999.0308.
- Henrotin Y., Mathy M., Sanchez C., Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from *in vitro* studies to clinical recommendations. *Theor Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(6):335–348. doi: 10.1177/1759720X10383076.
- Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther.* 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.

7. Walimbe T, Panitch A. Proteoglycans in Biomedicine: Resurgence of an Underexploited Class of ECM Molecules. *Front Pharmacol.* 2020;10:1661. doi: 10.3389/fphar.2019.01661.
8. Balkan B, Dunning B. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes.* 1994;43(10):1173–1179. doi: 10.2337/diab.43.10.1173.
9. Rodgers M.R. Effects of Oral Glucosamine and Chondroitin Sulfates Supplementation on Frequency of Intra-articular Therapy of the Horse Tarsus. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2006;4(2):155–162. Available at: <http://www.jarvm.com/articles/Vol4Iss2/Rodgers.pdf>.
10. Горячев Д.В. Место препаратов хондроитина сульфата (Хондроксид и др.) в арсенале средств для лечения остеоартроза. *PMЖ.* 2008;(10):693. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Mesto_preparatov_hondroitina_sulyfata_Hondroksid_i_dr_arsenale_sredstv_dlya_lecheniya_osteoartroza/.
11. Шкарина Т.Н., Исаева И.В., Ковалева С.В. Лекарственные средства, содержащие хондроитин сульфат. *Фармация.* 2007;(3):42–48. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=165048>.
12. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362–374. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002.
13. Ge D, Higashi K, Ito D, Nagano K, Ishikawa R, Terui Y, Higashi K, Moribe K, Linhardt R.J., Toida T. Poly-ion Complex of Chondroitin Sulfate and Spermine and Its Effect on Oral Chondroitin Sulfate Bioavailability. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2016;64(5):390–398. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/64/5/64_c15-00940/article-char/en.
14. Shang Q, Yin Y, Zhu L, Li G, Yu G, Wang X. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol.* 2016;86:112–118. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055.
15. Xiao Y, Li P, Cheng Y, Zhang X, Sheng J, Wang D. et al. Enhancing the intestinal absorption of low molecular weight chondroitin sulfate by conjugation with α -linolenic acid and the transport mechanism of the conjugates. *Int J Pharm.* 2014;465(1–2):143–158. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.009.
16. Lin T.S., Hsieh C.H., Kuo C., Juang Y.P., Hsieh Y.S.Y., Chiang H. et al. Sulfation pattern of chondroitin sulfate in human osteoarthritis cartilages reveals a lower level of chondroitin-4-sulfate. *Carbohydr Polym.* 2020;229:115496. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115496.
17. Omata T, Itokazu Y, Inoue N, Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(2):148–153. doi: 10.1055/s-0031-1300180.
18. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J., Wallace J.L., Marty S., Teskey V., Buret A.G. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med.* 2005;230(4):255–262. doi: 10.1177/153537020523000405.
19. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Traina P., Sama D. et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2009;106(1):83–92. doi: 10.1002/jcb.21981.
20. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.S., Chang S.Y., Choi D.W., Toida T., Kim Y.S. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(1):47–51. doi: 10.1248/bpb.27.47.
21. David-Raoudi M., Deschrevel B., Leclercq S., Galéra P., Boumediene K., Pujol J.P. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synovial cells through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthr Rheum.* 2009;60(3):760–770. doi: 10.1002/art.24302.
22. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, Rosas E., Dreyfuss J.L., Montell E. et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis.* 2016;245:82–87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
23. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/acr.24131.
24. Grzanna M.W., Au R.Y., Au A.Y., Rashmir A.M., Frondoza C.G. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food.* 2020;23(2):139–146. doi: 10.1089/jmf.2019.0022.
25. Наумов В.А., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартрозом и коморбидностью в общей врачебной практике. *Клинические рекомендации. М.; 2016. 37 с.* Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/РЕК-osteo2016.pdf>.
26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Kleinstern M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
28. Blanco F.J., Camacho-Encina M., González-Rodríguez L., Rego-Pérez I., Mateos J., Fernández-Puente P. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319870013. doi: 10.1177/2040622319870013.
29. Marcus D.M. Chondroitin sulfate for knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(6):e27. doi: 10.1002/art.39819.
30. Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза. *PMЖ.* 2007;(8):642. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_v_lechenii_osteoartroza/.
31. Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(1):63–68. Режим доступа: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/viewFile/2040/1286>.

References

1. Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):75–83. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190309.
3. Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., Hochberg M., Branco J., Bruyère O. et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9–19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005.
4. Das A. Jr., Hammad T.A. Efficacy of combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(5):343–350. doi: 10.1053/joca.1999.0308.
5. Henrotin Y., Mathy M., Sanchez C., Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from *in vitro* studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(6):335–348. doi: 10.1177/1759720X10383076.
6. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther.* 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.
7. Walimbe T, Panitch A. Proteoglycans in Biomedicine: Resurgence of an Underexploited Class of ECM Molecules. *Front Pharmacol.* 2020;10:1661. doi: 10.3389/fphar.2019.01661.
8. Balkan B, Dunning B. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes.* 1994;43(10):1173–1179. doi: 10.2337/diab.43.10.1173.
9. Rodgers M.R. Effects of Oral Glucosamine and Chondroitin Sulfates Supplementation on Frequency of Intra-articular Therapy of the Horse Tarsus. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2006;4(2):155–162. Available at: <http://www.jarvm.com/articles/Vol4Iss2/Rodgers.pdf>.
10. Goryachev D.V. The place of chondroitin sulfate preparations (Chondroxide, etc.) in the arsenal of drugs for the treatment of osteoarthritis. *RMZh = RMJ.* 2008;(10):693. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Mesto_preparatov_hondroitina_sulyfata_Hondroksid_i_dr_arsenale_sredstv_dlya_lecheniya_osteoartroza/.
11. Shkarina T.N., Isaeva I.V., Kovaleva S.V. Medicines containing chondroitin sulfate. *Farmacia = Pharmacy.* 2007;(3):42–48. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=165048>.
12. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362–374. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002.
13. Ge D, Higashi K, Ito D, Nagano K, Ishikawa R, Terui Y, Higashi K, Moribe K, Linhardt R.J., Toida T. Poly-ion Complex of Chondroitin Sulfate and Spermine and Its Effect on Oral Chondroitin Sulfate Bioavailability. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2016;64(5):390–398. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/64/5/64_c15-00940/article-char/en.
14. Shang Q, Yin Y, Zhu L, Li G, Yu G, Wang X. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol.* 2016;86:112–118. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055.

15. Xiao Y, Li P, Cheng Y, Zhang X, Sheng J, Wang D et al. Enhancing the intestinal absorption of low molecular weight chondroitin sulfate by conjugation with α -linolenic acid and the transport mechanism of the conjugates. *Int J Pharm.* 2014;465(1–2):143–158. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.009.
16. Lin T.S., Hsieh C.H., Kuo C., Juang Y.P., Hsieh Y.S.Y., Chiang H. et al. Sulfation pattern of chondroitin sulfate in human osteoarthritis cartilages reveals a lower level of chondroitin-4-sulfate. *Carbohydr Polym.* 2020;229:115496. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115496.
17. Omata T, Itokazu Y, Inoue N, Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(2):148–153. doi: 10.1055/s-0031-1300180.
18. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J., Wallace J.L., Marty S., Teskey V., Buret A.G. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med.* 2005;230(4):255–262. doi: 10.1177/153537020523000405.
19. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Traina P., Sama D. et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2009;106(1):83–92. doi: 10.1002/jcb.21981.
20. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.S., Chang S.Y., Choi D.W., Toida T., Kim Y.S. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(1):47–51. doi: 10.1248/bpb.27.47.
21. David-Raoufi M., Deschrevel B., Leclercq S., Galéra P., Boumediene K., Pujol J.P. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthr Rheum.* 2009;60(3):760–770. doi: 10.1002/art.24302.
22. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J.L., Montell E. et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis.* 2016;245:82–87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
23. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/acr.24131.
24. Grzanna M.W., Au R.Y., Au A.Y., Rashmir A.M., Frondoza C.G. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food.* 2020;23(2):139–146. doi: 10.1089/jmf.2019.0022.
25. Naumov V.A., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice. Clinical recommendations.* Moscow; 2016. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/REK-osteo2016.pdf>.
26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
28. Blanco F.J., Camacho-Encina M., González-Rodríguez L., Rego-Pérez I., Mateos J., Fernández-Puente P. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319870013. doi: 10.1177/2040622319870013.
29. Marcus D.M. Chondroitin sulfate for knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(6):e27. doi: 10.1002/art.39819.
30. Alekseeva L.I. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *RMZh = RMJ.* 2007;(8):642. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_v_lechenii_osteoartroza/
31. Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):63–68. (In Russ.) Available at: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view-File/2040/1286>.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля»; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Private Healthcare Institution “Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl”; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: dolgov64942@yandex.ru