

Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца

Шавловская О.А.¹, Бокова И.А.², Сарвилина И.В.³, Шавловский Н.И.², Юхновская Ю.Д.²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),

Москва; ³ООО «Медицинский центр “Новомедицина”», Ростов-на-Дону

¹Россия, 105062, Москва, Фурмановский переулок, 8/2; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

³344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов в мире, и частота его встречаемости увеличивается с возрастом, достигая 80–90% у лиц старше 60 лет. Отмечена высокая коморбидность ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Основные задачи терапии ОА заключаются в уменьшении боли, сохранении хрящевого матрикса, безопасности применения у лиц с коморбидными заболеваниями, минимизации нежелательных явлений. Кроме того, лекарственный препарат (ЛП) должен быть сопоставим по противоболевым эффектам с нестероидными противовоспалительными препаратами. К таким ЛП относятся структурно-модифицирующие средства (SYSADOA), представителем которых является хондроитина сульфат (ХС). Согласно международным и российским рекомендациям 2019–2020 гг. к применению рекомендуется только ХС фармацевтического качества. Доказана высокая эффективность ХС при внутримышечном его назначении пациентам с ОА, болью в нижней части спины и коморбидными заболеваниями (АГ, ИБС, атеросклероз). ХС назначается длительным курсом терапии (до 2 мес).

Ключевые слова: остеоартрит; боль в нижней части спины; структурно-модифицирующие средства; хондроитина сульфат; атеросклероз; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Бокова ИА, Сарвилина ИВ и др. Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-113-118

Chondroitin sulfate in osteoarthritis treatment in patients with comorbid cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease

Shavlovskaya O.A.¹, Bokova I.A.², Sarvilina I.V.³, Shavlovskiy N.I.², Yuhnovskaya Yu.D.²

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Medical Centre «Novomeditsina», Rostov-on-Don

¹8, Furmann Ln., Build. 2, Moscow 105062, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

³74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease globally, and its incidence increases with age — up to 80–90% in people over 60 years. There is a high comorbidity between OA and cardiovascular diseases (CVD), such as arterial hypertension (AH), atherosclerosis, and coronary heart disease (CHD). The main objectives of OA therapy include pain reduction, cartilage matrix preservation, safe profile in patients with comorbid diseases, minimal adverse effects. In addition, the drug should be comparable in analgesic effects with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Such drugs include structural-modifying agents — symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA), one of which is chondroitin sulfate (CS). According to the 2019–2020 International and Russian guidelines, only pharmaceutical-grade CS is recommended for use. The high efficacy of intramuscular administration of CS in patients with OA, lower back pain, and comorbid diseases (AH, CHD, atherosclerosis) has been proven. CS is prescribed for a long treatment course — up to two months.

Keywords: osteoarthritis; low back pain; structural modifying agents; chondroitin sulfate; atherosclerosis; hypertension; coronary heart disease.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Bokova IA, Sarvilina IV, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis treatment in patients with comorbid cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-113-118

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов в мире, которым страдает более 10% населения и которое характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при микро- и макрповреждениях, которые запускают патологические адаптивные реакции, в том числе провоспалительные механизмы иммунной системы [1].

Частота встречаемости ОА увеличивается с возрастом. Так, в западноевропейских странах (данные на 2005–2006 гг.) ОА является одной из наиболее частых причин утраты функционального состояния и инвалидизации взрослого населения из-за боли [2]. Рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства людей к 65 годам и примерно у 80% тех, кому уже исполнилось 75 лет [3]. В исследовании ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability) продемонстрирована высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов у лиц старше 60 лет в японской популяции (2005–2015 гг.; $n=3040$; возраст — 23–95 лет) [4]. В России на 2011 г. ($n=4894$; возраст — 18 лет и старше) установлено, что боль в суставах в течение жизни испытывают 39,5% опрошенных, припухание суставов отмечают 26% [5]. На 2015–2016 гг. по заболеваемости взрослого населения России среди зарегистрированных ревматических заболеваний (РЗ) самая высокая частота приходится на ОА — 87,4% [6].

ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью. Наиболее часто у пациентов с ОА встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ; ишемическая болезнь сердца — ИБС, атеросклероз, артериальная гипертензия — АГ) [7], метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет — СД) [8]. Определенные трудности терапии ОА связаны именно с высокой частотой встречаемости коморбидных состояний [9].

Мультиморбидность заболеваний

В Китае проведено исследование, посвященное изучению распространенности и структуры мультиморбидности заболеваний ($n = 2\,097\,150$) [10]. Анализ распространенности хронических заболеваний в 2011–2015 гг. выявил, что в возрасте старше 60 лет ОА или ревматоидный артрит (РА) встречается в 67,5% случаев, АГ — в 65%, ИБС — в 56%, СД — в 51,6%. Частота мультиморбидности у пациентов в возрасте 45–59 лет составляет 51,6%, в возрасте старше 60 лет — 81,3%. Авторы исследования приходят к выводу, что наиболее распространенной парой заболеваний у пациентов всех возрастов является ОА/РА + АГ, самой распространенной комбинацией у пациентов с тремя хроническими заболеваниями — ИБС + АГ + ОА/РА.

Проведенное в Чили пролонгированное (27,8 года) наблюдение ($n=1066$; возраст — 40–59 лет) выявило мультиморбидность заболеваний в 49,7% случаев [11]: АГ + СД (22%), АГ + ОА (20,9%), ОА + СД (8,3%). ОА выявлен у 20,4% лиц в возрасте 40–49 лет, у 25,1% — в 50–59 лет, у 29,8% — в возрастной группе старше 60 лет. По результатам указанного исследования, мультиморбидность наиболее распространена в пожилой популяции женщин; фактором риска развития мультиморбидности в пожилом возрасте является ожирение в среднем возрасте.

Проведенное в Южной Корее исследование [12] выявляло риски развития ОА и факторы, способствующие возникновению боли, в пожилом возрасте ($n=1728$; средний

возраст — $72,7 \pm 5,7$ года). К увеличению риска развития ОА ведут ассоциированные заболевания: высокий (>26 кг/м²) индекс массы тела (ИМТ) — на 13%, АГ — на 20%, атеросклероз — на 30%, СД — на 20%, остеопороз — на 84%; повышение риска хронизации боли при ОА отмечается при высоком ИМТ — на 40%, АГ — на 96%, атеросклерозе — на 90%, СД — на 70%, остеопорозе — на 97%. Таким образом, более высокий ИМТ, снижение двигательной активности, субъективно неблагоприятное состояние здоровья являются основными факторами, способствующими хронизации боли при ОА.

S. Swain и соавт. [13] выполнен систематический обзор (1993–2017) 42 исследований по выявлению коморбидных ОА заболеваний у лиц в возрасте 51–76 лет. Общая распространенность любой сопутствующей патологии при ОА составила 67% по сравнению с 56% у лиц без ОА. Коморбидными заболеваниями при ОА были ССЗ (35%; из них половину случаев составляла АГ), дислипидемия (48%), боль в спине (33%).

Y. Xie и соавт. [14] оценена связь между метаболическим синдромом (ожирение, АГ, дислипидемия) и ОА коленного сустава (гонартроз); получена прямая корреляция между метаболическим синдром и АГ с гонартрозом.

Проведенный H. Wang и соавт. [15] метаанализ 3028 статей, посвященных ОА и ССЗ ($n = 358\,944$), показал, что при ОА риск развития ССЗ увеличивается на 24%.

В сравнительном исследовании N. Veronese и соавт. [16], включавшем пациентов с ОА ($n=1775$) и без ОА ($n=2490$), показано, что ОА крупных суставов различной локализации не увеличивает риск развития ССЗ, а при ОА мелких суставов кисти выявлен высокий риск развития ССЗ. Сделан вывод, что у женщин связь между ОА и ССЗ более значима, нежели у мужчин.

Этими же авторами оценена связь между ОА коленного сустава и АГ [17]. Проанализированы пациенты с ОА ($n=1930$) и без ОА ($n=1628$) с нормативными значениями артериального давления (АД). За период наблюдения подъем АД значимо ($p<0,0001$) чаще отмечался у пациентов с гонартрозом, чем без ОА. Установлено, что вероятность развития АГ при гонартрозе на 13% выше ($p=0,03$), нежели у лиц без него. Сходные данные получены при рентгенологическом исследовании больных гонартрозом и АГ на разных этапах обследования (12, 24, 36 и 48 мес) [18]. Авторами сделан вывод: более высокие показатели АД связаны с увеличением частоты рентгенологических признаков гонартроза.

Таким образом, в ряде исследований показана высокая коморбидность и взаимосвязь между ОА и АГ, ИБС, высоким ИМТ.

Патогенетические механизмы ОА

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, которое ведет к повреждению хряща [19], запуская «цитокиновый шторм», гиперпродукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ18, фактора некроза опухоли α (ФНО α) [20]; сигнального каскада ядерного фактора каппа-В (NF- κ B); провоспалительных ферментов (С-реактивный белок — СРБ), фермента воспаления (циклооксигеназа 2 — ЦОГ-2) [21, 22]. Ожирение и атеросклероз относятся к хроническим воспалительным процессам с общими механизмами формирования и характеризуются активацией иммунной системы и эндотелия посредством ФНО α [23]. Циркулирующие моноциты «фикси-

руются» к поврежденному эндотелию и запускают провоспалительные медиаторы, ведущие к развитию атеросклероза.

Избыточная активность сигнального каскада NF-κB стимулирует развитие атеросклероза. Ингибирование NF-κB — основной механизм фармакологического действия ХС. Результаты экспериментальных исследований показали, что ингибирование NF-κB посредством ХС может замедлять формирование и рост атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления [24].

А.С. Парцерняк и Ю.Ш. Халимов [25] измеряли биохимические показатели хронического воспаления у 71 пациента с ССЗ (средний возраст — 43,8±7,1 года). Ими выявлено, что у мужчин молодого и среднего возраста с ССЗ отмечено повышение титров СРБ, ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, что сопровождается снижением уровней ИЛ4 и ИЛ10. Это позволило сделать вывод, что у больных, страдающих ССЗ, наблюдался ускоренный темп старения с опережением биологического возраста более чем на 10 лет.

Современные принципы терапии ОА

Широкая распространенность ОА, увеличение числа лиц пожилого возраста в популяции существенно ограничивают возможность назначения традиционных лекарственных препаратов (ЛП), что требует дифференцированного подхода к назначению ЛП, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Традиционно назначаемые НПВП в минимально эффективных дозах и короткими курсами не всегда применимы в лечении хронической боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, так как увеличивается риск развития нежелательных явлений. Терапия ОА сводится к уменьшению выраженности боли, сохранению хряща, и несомненный интерес представляют ЛП, сопоставимые по эффектам с НПВП, обладающими более безопасным профилем.

В качестве одного из перспективных направлений терапии ОА рассматривается длительное назначение структурно-модифицирующих ЛП, к которым относится хондроитина сульфата (ХС), обладающий высоким уровнем достоверности и убедительности рекомендаций применения (1А) [26]. Согласно новым клиническим рекомендациям Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020) [27], назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к приему НПВП. Клинические рекомендации международных сообществ 2019–2020 гг.: Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [28], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [29], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [30], Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [31] — сфокусированы на применении структурно-модифицирующих ЛП, которые препятствуют прогрессированию структурных повреждений хряща и кости.

Алгоритм применения симптоматических препаратов замедленного типа действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), в частности ХС, составляет основу базового лечения (Шаг 1

в соответствии с рекомендациями ESCEO [28]). ЛП на основе фармацевтического ХС обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности. Его назначают как в качестве препарата для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, особенно в случаях приема НПВП при кардиоваскулярных рисках. К ЛП, содержащим высокоочищенную фармацевтическую субстанцию ХС, относится Хондрогард® [32], производимый из субстанции CS-BIOACTIVE® (BIOIBERICA, S.A.U., Испания), получаемой из хрящевой ткани быка.

О.А. Громовой и соавт. [33] проведен сравнительный анализ профиля микроэлементного состава, содержания серы, хроматографического анализа и теста на общий белок шести различных хондропротекторов для инъекционного введения, содержащих ХС. Выявлено, что наибольшим содержанием ХС и оптимальным сульфатированием, оцененным по содержанию серы (при наименьшем содержании токсичных микроэлементов и белков), отличался экстракт, полученный из трахеи быка (препарат Хондрогард®).

Экспериментальные исследования

Ж. Nigro и соавт. [34] оценена роль ХС в матриксе стенок артерий: терапевтическая модуляция биохимического размера и сульфатирования ХС может уменьшить связывание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и предотвратить атеросклероз.

Анализ исследований стандартизированных экстрактов ХС свидетельствует об антикоагулянтных и антиагрегантных эффектах. Лечение ХС (1 г/кг в сутки внутривенно в течение 6 дней) мышей с ожирением уменьшало расширение покрытия пенных клеток в атероматозных бляшках на 62,5%, снижало концентрацию ИЛ1β в сыворотке крови на 70%, ФНОα — на 82%, хемокинов — на 25–35% [23]. Культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированных ФНОα, в присутствии ХС секретируют меньшее количество провоспалительных цитокинов. Это свидетельствует о том, что ХС снижает активацию сигнального пути ФНОα в эндотелиальных клетках и подавляет миграцию активированных моноцитов в зону воспаления эндотелиальных клеток [23].

ХС уменьшает инфильтрацию макрофагов в жировую ткань за счет снижения экспрессии адипоцитов и высвобождения моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, уменьшения воспаления в жировой ткани в ответ на провоспалительные стимулы (липополисахаридами) в условиях *in vivo* [35].

Профилактика тромбоэмболии при заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением, неизбежно приводит к дисфункции эндотелия и повышению риска образования тромбов. Антикоагулянтные свойства ХС зависят от молекулярной массы и сульфатирования цепей ХС. Более высокая степень сульфатирования ХС соответствует более выраженным антитромботическим эффектам [36].

Атеросклероз у кроликов с хроническим антиген-индуцированным артритом влиял на повреждение сосудов и на маркеры системного воспаления [37]. На фоне терапии ХС в крови выявлено меньшее содержание СРБ, в стенках сосудов — меньше белков, «привлекающих» моноциты. Как результат, моноциты синтезировали меньше ЦОГ-2. Утолщение стенок сосудов вследствие атеросклероза было меньшим, нежели в группе контроля.

Эффективность ХС при ОА и кардиоваскулярных рисках

D. Gregori и соавт. [38] проанализированы 47 рандомизированных клинических исследований (РКИ; $n=22\,037$; возраст — 55–70 лет), в которых оценивалась частота назначения разных ЛП (анальгетики, антиоксиданты, SYSADOA, НПВП и др.) в терапии боли при ОА. Использованы базы данных (на 31.08.2018 г.) MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science, Кокрейновского регистра РКИ по гонартрозу; длительность наблюдения — 1–4 года. Обнаружена связь между уменьшением боли и приемом НПВП и SYSADOA, однако статистически значимых различий с плацебо не получено. Напротив, установлена связь между замедлением прогрессирования сужения суставной щели и применением ХС [38].

И.Ю. Торшиным и соавт. [39] проведен метаанализ 8 РКИ ($n=771$, средний возраст — $53,6 \pm 6,2$ года) по применению ХС (Хондрогард®) 100 мг внутримышечно (в/м) первые три инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м, через день, № 20–30 в комплексной терапии ОА. Подтверждена связь между применением ХС и снижением боли в сравнении с контролем по визуальной аналоговой шкале, индексу Лейкена, WOMAC. Нежелательные явления не отличались от таковых в контроле. Сделан вывод: Хондрогард® является эффективным и безопасным средством лечения ОА.

В исследовании Е.Ф. Евстратовой и соавт. [40] при двухмесячном в/м введении ХС (Хондрогард®) при ОА ($n=110$; средний возраст — $54,8 \pm 2,6$ года) уже на 10-й день уменьшилась боль в суставах. Нежелательных явлений, в отличие от НПВП, не отмечалось.

И.А. Золотовской и соавт. [41] дана оценка возможности применения ХС (Хондрогард®) в лечении ОА и неспецифической боли в нижней части спины у больных с высоким кардиоваскулярным риском ($АД \leq 139/89$ мм рт. ст.). Основная группа ($n=63$; средний возраст — 64,5 года) получала ХС в/м через день, первые три инъекции — по 1 мл (100 мг/мл), с 4-й инъекции — по 2 мл (200 мг) №30; группа контроля ($n=63$; средний возраст — 65 лет) — базовую терапию. Отме-

чено снижение боли более чем на 62%. На фоне приема ХС не отмечено изменений показателей плазменного звена гемостаза и скорости клубочковой фильтрации [41]. Ранее было показано [23], что на фоне высоких доз ХС регистрировалась более низкая частота ИБС.

Е.П. Шарповой и соавт. [7] проведено двухмесячное исследование пациентов ($n=70$; средний возраст — $62,0 \pm 6,46$ года) с гонартрозом II–III ст. и АГ (70%). Назначался ХС (Хондрогард®) по общепринятой схеме. Ни у одного из пациентов с АГ не отмечено повышения АД. Сходные результаты получены в другом исследовании с той же нозологической формой и схемой лечения [42].

Клинико-экономический анализ

И.В. Сарвилюной и соавт. [43] проведен сравнительный клинико-экономический анализ применения SYSADOA, содержащих ХС или влияющих на его биосинтез, при гонартрозе II ст. Из трех групп пациентов 1-я группа ($n=30$) получала ХС (Хондрогард®) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению — 25 инъекций, курс 50 дней; 2-я группа ($n=30$) — гликозаминогликан-пептидный комплекс, курс 44 дня; 3-я группа ($n=30$) — биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, курс 20 дней. Авторы пришли к выводу, что Хондрогард® является наиболее экономически целесообразным по соотношению показателя «затраты–эффективность» ($CER=9182$ ед., от англ. cost-effectiveness ratio) в лечении гонартроза II ст.

Заключение

Основные клинические эффекты ХС (Хондрогард®) — симптом-модифицирующий и болезнь-модифицирующий — продемонстрированы в ряде клинических наблюдений, РКИ и в метаанализе, свидетельствующем о максимальном классе доказательности (1A) в лечении ОА. Показаны эффективность и безопасность назначения Хондрогарда® пациентам с ОА и коморбидными ССЗ (АГ, атеросклероз). Продемонстрирован и обоснован потенциальный антиатеросклеротический эффект ХС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (In Russ.)].
2. Портянникова ОО, Цвингер СМ, Говорин АВ и др. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111 [Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, et al. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):105–111. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111 (In Russ.)].
3. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3–25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007
4. Yoshimura N, Nakamura K. Epidemiology of locomotive organ disorders and symptoms: an estimation using the population-based cohorts in Japan. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:68–73. doi: 10.1007/s12018-016-9211-7. Epub 2016 Jun 7.
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 (In Russ.)].
6. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АВ и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15–21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 (In Russ.)].
7. Шарпова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидно-

- стью. *Фарматека*. 2017;7(340):46-51. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Naskina EA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability and safety of chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee and comorbidity. *Farmateka = Pharmateca*. 2017;7(340):46-51 (In Russ.)].
8. Yoshimura N, Muraki S, Nakamura K, et al. Epidemiology of the locomotive syndrome: the research on osteoarthritis / osteoporosis against disability study 2005–2015. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan;27(1):1-7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471
9. Дыдыкина ИС, Нурбаева КС, Коваленко ПС и др. От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. *ПМЖ*. 2020;(7):14-8. [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2020;(7):14-8 (In Russ.)].
10. Wang X, Yao S, Wang M, et al. Multimorbidity among two million adults in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 13;17(10):3395. doi: 10.3390/ijerph17103395
11. Blümel JE, Carrillo-Larco RM, Vallejo MS, et al. Multimorbidity in a cohort of middle-aged women: risk factors and disease clustering. *Maturitas*. 2020 Jul;137:45-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.04.016. Epub 2020 May 4.
12. Lee KM, Chung CY, Sung KH, et al. Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritic pain in South Korean older adults. *Yonsei Med J*. 2015 Jan;56(1):124-31. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.124
13. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
14. Xie Y, Zhou W, Zhong Z, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):711-24. doi: 10.1007/s10067-020-05216-y. Epub 2020 Jul 23.
15. Wang H, Bai J, He B, et al. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016 Dec 22;6:39672. doi: 10.1038/srep39672
16. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Osteoarthritis increases the risk of cardiovascular disease: data from the Osteoarthritis Initiative. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(3):371-6. doi: 10.1007/s12603-017-0941-0
17. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Knee osteoarthritis and risk of hypertension: a longitudinal cohort study. *Rejuvenation Res*. 2018 Feb;21(1):15-21. doi: 10.1089/rej.2017.1917. Epub 2017 Nov 20.
18. Lo GH, McAlindon TE, Katz JN, et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2017 Sep;36(9):2121-8. doi: 10.1007/s10067-017-3656-z. Epub 2017 Jun 1.
19. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and «Garbaging». *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005. Epub 2016 Oct 24.
20. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and antinflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Apr;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3. Epub 2015 Dec 12.
21. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2376-85. doi: 10.1002/art.21199
22. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):790-806. doi: 10.1183/09031936.00229714. Epub 2015 Jan 22.
23. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245:82-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
24. Лила АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043 [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043 (In Russ.)].
25. Парцерняк АС, Халимов ЮШ. Хроническое воспаление и преждевременное старение — два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;3(67):78-82. [Parcernyak AS, Khalimov YuSh. Chronic inflammation and premature aging — two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;3(67):78-82 (In Russ.)].
26. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮА. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 (In Russ.)].
27. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Доступно по ссылке: <https://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1033> (дата обращения 30.04.2021). [Klinicheskie rekomendacii MZ RF. «Hronicheskaya bol' u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta». 2020 [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Chronic pain in elderly and senile patients.» 2020]. Available from: <https://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1033> (accessed 30.04.2021) (In Russ.)].
28. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
29. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
30. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
31. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
32. Идентификационный номер Протокола КИ Минздрава РФ: КИ/1216-1. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма. Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 30.04.2021). [Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: KI/1216-1. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondrogard, solution for intramuscular injection 100 mg/ml (ZAO PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed

30.04.2021) (In Russ.)).

33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1):40–52. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):50–62. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 (In Russ.)].
34. Nigro J, Ballinger ML, Survase S, et al. New approaches to regulating the chondroitin/dermatan sulfate glycosaminoglycan component of the vascular extracellular matrix. *Scient World J*. 2005 Jul 12;5:515–20. doi: 10.1100/tsw.2005.69
35. Stabler TV, Montell E, Verges J, et al. Chondroitin sulfate inhibits monocyte chemoattractant protein-1 release from 3T3-L1 adipocytes: a new treatment opportunity for obesity-related inflammation? *Biomarker Insights*. 2017;12:1–4. doi: 10.1177/1177271917726964
36. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2020;(7):44–8. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2020;(7):44–8 (In Russ.)].
37. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sanchez-Pernaute O, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154(4):843–51. doi: 10.1038/bjp.2008.113
38. Gregori D, Giacomelli G, Minto C, et al.

- Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–79. doi: 10.1001/jama.2018.19319
39. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Мета-анализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399–410. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):399–410. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)].
40. Евстратова ЕФ, Васильева ЛВ, Никитин АВ и др. Дифференцированные подходы в терапии спондилоартроза, дугоотростчатых суставов, позвоночного столба и остеоартрита коленных суставов у больных с сопутствующей патологией органов пищеварения. *Тенденции развития науки и образования*. 2019;47(5):42–7. doi: 10.18411/lj-02-2019-99 [Evstratova EF, Vasileva LV, Nikitin AV, et al. Differentiated approaches in the treatment of spondyloarthritis, arc-chained joints, spinal column and osteoarthritis of the knee in patients with concomitant pathology of the digestive system. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the Development of Science and Education*. 2019;47(5):42–7. doi: 10.18411/lj-02-2019-99 (In Russ.)].
41. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Покореннова ИЕ. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. *Журнал неврологии и психиатрии*

- им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):18–23. doi: 10.17116/jnevro201911908118 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Pokorennova IE. Therapy of nonspecific lower back pain in patients with high cardiovascular risk. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):18–23. doi: 10.17116/jnevro201911908118 (In Russ.)].
42. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;2(130):84–9. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-84-89 [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Differentiated approach to treatment of osteoarthritis in cardiovascular pathology. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;2(130):84–9. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-84-89 (In Russ.)].
43. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(4):255–66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255–266 [Sarvilina IV, Galustyan AN, Hadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(4):255–66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255–266 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.03.2021/10.05.2021/15.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>
Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>
Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>
Шавловский Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>
Юхновская Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0928-2054>