

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-10>

Современная фармакотерапия посттравматического остеоартрита

А.С. Повзун^{1,2}, В.А. Костенко¹,
К.А. Повзун¹, Е.В. Шмелева¹, И.В. Сарвилина³

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ООО «Медицинский центр "Новомедицина"», Ростов-на-Дону

E-mail: isarvilina@mail.ru

Стратегия и тактика применения лекарственных препаратов, влияющих на патобиохимические пути развития воспаления и структурных изменений хрящевой и синовиальной тканей, при функциональной недостаточности суставов (ФНС) в условиях посттравматического остеоартрита (ПТОА) являются актуальной проблемой здравоохранения.

Цель. Изучить механизм действия и оценить эффективность парентеральной формы фармацевтически активной субстанции хондроитина сульфата (ХС; Хондрогард®, CS-Bioactive® «Биоиберика С.А.У.», Испания; ЗАО «ФармФирма "Сотекс"», Россия) у пациентов с ПТОА коленных суставов (КС) I стадии и ФНС 1-й степени.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование продолжительностью 50 дней. В исследовании участвовали 64 пациента с ПТОА КС I рентгенологической стадии по Келлгрэн–Лоуренсу, ФНС 1-й степени, которые были разделены на 2 группы: 1-я (n=34) – пациенты получали ХС (Хондрогард®, 100 мг в 1 мл, внутримышечно через день, первые 3 инъекции – по 1 мл, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции – по 2 мл; курс лечения – 25 инъекций, 50 дней) и мелоксикам (Амелотекс®, в дозе 15 мг/сут); 2-я (n=30) – пациенты получали мелоксикам (Амелотекс®, в дозе 15 мг/сут с возможностью снижения дозы до 7,5 мг/сут и отказа от применения). В 0-й и 50-й дни исследования у пациентов оценивали интенсивность боли – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC, функциональное состояние КС и активность в повседневной и активной спортивной жизни – по индексу Лекена, безопасность терапии – по шкалам ВОЗ и Наранжо, выполняли стандартную рентгенографию КС, МРТ КС с оценкой суставного хряща и времени T2-релаксации. Лабораторное тестирование биомаркеров в крови включало определение концентрации ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-α (ФНОα), интерлейкинов (ИЛ) -1β, -6. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты. Терапия ХС хорошо переносилась пациентами и сопровождалась значимым улучшением показателей интенсивности боли по ВАШ в покое и движении (U-тест=7,79; p<0,0001), индексу WOMAC (U-тест=7,14; p<0,0001), существенным уменьшением ФНС по шкале Лекена (U-тест=7,79; p<0,0001). Во 2-й группе (мелоксикам) зарегистрировано статистически значимое увеличение скорости T2-релаксации (U-тест=6,72; p<0,0001) по сравнению с 1-й группой (ХС + мелоксикам) и уровнем данного показателя при 0-м визите. В 1-й группе (ХС + мелоксикам) наблюдалось существенное снижение показателей системных провоспалительных маркеров в крови (СРБ, ИЛ6, ИЛ1β, ФНОα; p<0,0001), а также значимое (до уровня референсных значений) снижение концентрации D-димера (p<0,0001) и фибриногена (p<0,0001) в сравнении с аналогичными показателями 2-й группы, получавшей стандартный режим терапии ПТОА КС.

Заключение. Результаты исследования показали эффективность и безопасность применения препарата Хондрогард® в комплексной терапии пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС 1-й степени.

Ключевые слова: терапия, посттравматический остеоартрит, коленный сустав, боль, функциональная недостаточность, хрящевая ткань, хондроитина сульфат, Хондрогард®.

Для цитирования: Повзун А.С., Костенко В.А., Повзун К.А. и др. Современная фармакотерапия посттравматического остеоартрита. Врач. 2022; 33 (12): 51–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-10>

Посттравматический (ПТ) остеоартрит (ОА) является ведущей причиной возникновения вторичного ОА. Распространенность (около 20% от всех видов ОА) и высокая социальная значимость ПТОА обосновывают актуальность проблемы [1]. ПТОА является частой причиной острого и хронического болевого синдрома (БС), а также функциональной недостаточности суставов (ФНС).

Основным патогенетическим фактором в развитии фенотипа ПТОА является предшествующая травма; прогрессированию ПТОА способствуют связанные с перенесенной травмой нестабильность сустава и (или) дисконгруэнтность суставных поверхностей. Среди крупных суставов конечностей ПТОА наиболее характерен для голеностопного и коленного суставов (КС). В большинстве исследований, изучавших морфологию суставных структур при ПТОА [2, 3], авторы обнаружили сохранение регенеративных потенциалов хряща [4].

Особенностями классификации ОА являются несоответствия терминологии в контексте понимания патогенеза заболевания, в котором ведущую роль играет местный воспалительный процесс, при одновременном внедрении в клиническую практику фенотипирования ОА на основе диагностических паттернов [5].

В терапии ПТОА важнейшими задачами являются снижение БС и сохранение суставного хряща. Механические причины прогрессирования ПТОА устраняются посредством хирургических вмешательств: удаление инородных тел и спаек из полости сустава (дебридмент); шлифовка (шейвирование) поверхности суставного хряща; промывание сустава с удалением вредных продуктов воспаления (лаваж); восстановление конгруэнтности суставных поверхностей посредством остеотомий или моделирующих резекций. Для восстановления и защиты суставного хряща, сохраняющего регенеративный потенциал, назначают длительный курсовой прием хондропротекторов, среди которых наибольшей доказательной базой эффективности и безопасности обладает хондроитин сульфат (ХС) [6]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) должно основываться не только на оценке потенциальной эффективности, но и на обеспечении долгосрочной безопасности терапии с учетом имеющейся у больного сопутствующей патологии и факторов риска развития заболевания [7].

В 2021 г. экспертная группа представила первый мультидисциплинарный консенсус, в котором показано, что при вторичных формах ОА, в частности при ПТОА, целесообразно отдавать предпочтение парентеральным формам ХС, которые можно вводить внутрисуставно и (или) внутримышечно, ввиду их большей эффективности [6]. При ПТОА внутрисуставное введение ХС имеет важное значение, так как позволяет достичь наиболее высокой терапевтической концентрации препарата в полости пораженного сустава. Переход в дальнейшем на внутримышечные инъекции обеспечивает защиту суставного хряща не только в пораженном суставе, но и на контралатеральной нижней конечности [8, 9]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что отечественный парентеральный препарат ХС Хондрогард® имеет важные преимущества перед другими хондропротекторами и их формами, представленными на отечественном фармацевтическом рынке.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Гонартроз» (2021) для ПТОА доказанным является назначение рецептурного фармацевтического ХС с целью уменьшения БС и улучшения функции суставов (уровень убедительности рекомендации – В; уровень достоверности

доказательств – 2) [10–12]. Эффективность высокоочищенного ХС доказана в многочисленных клинических исследованиях [13]. После внутримышечного введения ХС накапливается в синовиальной жидкости через 15 мин, в хрящевой ткани – через 30 мин. Максимальная концентрация ХС в суставном хряще достигается через 48 ч [14, 15]. Последние метаанализы показывают, что положительные данные об эффективности лекарственных препаратов, содержащих стандартизированный ХС (препарат Хондрогард®), не могут быть экстраполированы на генерики, биологически активные добавки и прочие незарегистрированные как фармакологические средства субстанции [16]. В отличие от НПВП после прекращения лечения ХС демонстрирует эффект последствия в течение 2–4 мес. При достижении требуемого уровня анальгезии на фоне приема ХС доза НПВП может быть снижена, что приводит к уменьшению частоты нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП.

Следовательно, пациентам с фенотипом ПТОА можно рекомендовать фармацевтически активную субстанцию ХС (препарат Хондрогард®, CSBioactive® Биоиберика С.А.У., Испания) в качестве препарата с противовоспалительным, обезболивающим, структурно-модифицирующим действием в отношении синовиальной, хрящевой ткани сустава, способствующего ремоделированию в субхондральной кости и предотвращающего прогрессирование ФНС.

Цель исследования – изучить механизм действия и оценить эффективность парентеральной формы фармацевтически активной субстанции ХС (Хондрогард®, CSBioactive® Биоиберика С.А.У., Испания; ЗАО «ФармФирма "Сотекс"», Россия) у пациентов с ПТОА КС I стадии и ФНС I-й степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование выполнено с января по август 2022 г. на базе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ООО «Медицинский центр "Новомедицина"» (Ростов-на-Дону) в соответствии с разрешением локальных Этических комитетов и критериями включения/невключения в исследование.

Критерии включения: пациенты обоего пола старше 18 лет с рентгенологически подтвержденным ПТОА КС I стадии по Келлгрэну–Лоуренсу и ФНС I-й степени, с отсутствием любых заболеваний КС в период до появления ПТОА; информированное согласие на участие в клиническом исследовании; подписанное «Согласие при ознакомлении».

Критерии неключения: проводимая ранее терапия ПТОА КС симптоматическими препаратами замедленного действия, глюкокортикостероидами; двусторонний ОА КС или односторонний ОА II–IV рентгенологической стадии; любые внутрисуставные инъекции; применение антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков; пациенты с аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, болезнями крови, психическими нарушениями, умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями, болезнью Паркинсона, обострениями сердечно-сосудистых заболеваний, высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин, декомпенсированной стадией сахарного диабета и заболеваниями щитовидной железы, печеночной недостаточностью, старческой астенией, гипергидратацией, жалобами на диспепсию, обо-

стрением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год, хроническим эрозивным гастритом; пациенты, перенесшие COVID-19 в последние 6 мес; по административным причинам.

В исследовании приняли участие 64 пациента с ПТОА КС I рентгенологической стадии по Келлгрону–Лоуренсу, ФНС I-й степени с ограниченной функциональной способностью, требующей амбулаторно-поликлинического лечения. Пациентов распределили на 2 сопоставимые группы:

- 1-я (основная группа; n=34) – пациенты получали ХС (Хондрогард®, 100 мг в 1 мл, внутримышечно через день, первые 3 инъекции по – 1 мл, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции – по 2 мл; курс лечения – 25 инъекций, 50 дней) и мелоксикам (препарат Амелотекс® в дозе 15 мг/сут на старте исследования с возможностью снижения дозы до 7,5 мг/сут и отказа от применения при отсутствии необходимости в использовании);
- 2-я (контрольная группа; n=30) – пациенты получали только мелоксикам (препарат Амелотекс® в дозе 15 мг/сут на старте исследования с возможностью снижения дозы до 7,5 мг/сут и отказа от применения при отсутствии необходимости в использовании).

Пациенты с ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС I-й степени соответствовали диагностическим критериям и алгоритмам медицинской помощи, представленным в Клинических рекомендациях Минздрава России «Гонартроз» (2021) [10].

Продолжительность исследования составила 50 дней. Сравнительная оценка эффективности терапии выполнена в ходе 2 визитов пациентов с заполнением «Индивидуальной регистрационной карты пациента» с основными разделами Протокола исследования:

- «Визит 0» (0-й день исследования);
- «Визит 50-й день» (50-й день исследования).

На каждом визите проводили оценку интенсивности БС в покое и движении по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), динамике функционального индекса Лекена. Ежедневно пациенты заполняли дневник самонаблюдения, в котором отражали информацию об интенсивности БС по ВАШ, индексу WOMAC, выраженности ФНС по индексу Лекена, отмечали применение мелоксикама с указанием дозы.

Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) КС на аппарате Toshiba Medical Systems «Excelart Vantage» 1,5Т (Япония). Оценку суставного хряща проводили по шкале ICRS (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society), которая предусматривает 4 стадии нарушения хряща по МР-картине [17]. МРТ выполняли на визитах в 0-й и 50-й дни исследования с T2-картированием бедренно-подколенного сегмента хрящевой ткани и вычислением времени T2-релаксации, которое отражало темпы дегенеративных изменений в хрящевой ткани между визитами.

Исследование уровней ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ), концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ)-1 β , -6, D-димера, фибриногена в крови выполняли на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью стандартных наборов на визитах в 0-й и 50-й дни исследования.

Основной исход клинического исследования – комплексная оценка динамики баллов опросника ВАШ, индекса WOMAC, выраженности ФНС по индексу Лекена, времени

T2-релаксации по данным МРТ, концентрации СРБ, ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6 в крови, которые в совокупности отражают механизм и выраженность обезболивающего, противовоспалительного и структурно-модифицирующего фармакологических эффектов терапии (ХС, мелоксикам) у пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС I-й степени.

Безопасность терапии оценивали по частоте, характеру, выраженности, длительности НЯ и их связи с приемом препаратов по шкалам ВОЗ и Наранжо в соответствии с международным словарем НЯ, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology).

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Рандомизацию выполнили методом стратифицированной случайной выборки на основе файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, масса тела, рост, пол, среднее число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, индексу WOMAC, продолжительность обострения БС в КС, рентгенологическая стадия ПТОА по Келлгрону–Лоуренсу, ФНС по индексу Лекена, степень ФНС). Рассчитан объем выборки, необходимый для 90%-й мощности обнаружения значимого различия при применении двух режимов лечения пациентов с ПТОА КС. Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с применением теста Колмогорова–Смирнова. Описательный анализ исследования включал основные статистические показатели (медиана; 25-й и 75-й процентиля). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, применяли точный критерий Фишера. Критерием статистически значимых различий считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 64 пациента (17 мужчин, 47 женщин; возраст от 42 до 50 лет) с подтвержденным ПТОА КС I рентгенологической стадии, ФНС I-й степени и БС. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов основной и контрольной групп, соответствующая критериями включения/невключения в исследование, представлена в табл. 1. Пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), среднему числу коморбидных заболеваний, индексу коморбидности Charlson, интенсивности БС по ВАШ (≥ 30 мм в покое; ≥ 50 мм при движении), индексу WOMAC (≥ 50 баллов), функциональному индексу Лекена (>9 и <11 баллов), продолжительности обострения БС в КС, рентгенологической стадии ПТОА КС по Келлгрону–Лоуренсу (I стадия). Наиболее выраженная боль отмечалась после утренней скованности (<30 мин), подъема и при ходьбе, менее выраженную боль в КС регистрировали в течение ночи, в положении стоя в течение 30 мин и после 2 ч в положении сидя у всех пациентов при включении в исследование. Также у всех пациентов с ПТОА КС при включении в исследование выявили следующие наиболее выраженные нарушения функционального состояния суставов: ограничение дистанции ходьбы; высокая потребность в приеме мелоксикама (Амелотекс®); ограничение возможности подъема на 1 лестничный пролет вверх и ходьбы по пересеченной местности при менее выраженном ограничении возможности спуска на 1 лестничный пролет вниз и сидения на корточках или на коленях.

При назначении препарата Хондрогард® в сочетании с мелоксикамом (препарат Амелотекс®) у пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС 1-й степени через 50 дней терапии отмечалось статистически значимое снижение средних значений баллов по ВАШ в покое и движении (уменьшение интенсивности БС до уровня слабой боли – ≤ 40 мм), по индексам Лекена и WOMAC (уменьшение степени тяжести ПТОА КС до уровня средней степени и улучшение функционального состояния суставов) по сравнению с аналогичными показателями в 0-й день исследования. При назначении монотерапии мелоксикамом (препарат Амелотекс®) у пациентов с ПТОА КС I стадии и ФНС 1-й степени через 50 дней терапии также выявили статистически значимое снижение средних значений баллов по ВАШ в покое и движении, по индексам Лекена и WOMAC, однако интенсивность БС снижалась только до уровня сильной боли при ходьбе и слабой боли в покое, степень тяжести ФНС оставалась на уровне тяжелой. Таким образом, в 1-й группе (ХС + мелоксикам) через 50 дней терапии показано более выраженное снижение средних значений показателей БС и ФНС (табл. 2).

По показателю времени T2-релаксации в 0-й день исследования статистически значимых различий между группами не выявлено. На 50-й день исследования во 2-й группе наблюдалось статистически значимое увеличение скорости T2-релаксации по сравнению с аналогичным показателем в 1-й группе и с уровнем показателя в 0-й день исследования (см. табл. 2).

Одновременно с положительной динамикой клинических симптомов в 1-й группе отмечалось статистически достоверное снижение уровня провоспалительных маркеров ФНО α , ИЛ6 и -1 β . Кроме того, в 1-й группе (основной) выявлено статистически более выраженное снижение показателей СРБ, ИЛ6 и -1 β в сравнении со 2-й группой (контрольной) (рис. 1).

В 1-й группе (ХС + мелоксикам) показано статистически достоверное уменьшение уровня прокоагуляционных факторов D-димера и фибриногена до уровня референсных значений. Снижение уровня D-димера и фибриногена в крови пациентов 1-й группы было статистически более выраженным по сравнению с уровнем аналогичных показателей у пациентов 2-й группы (рис. 2).

В ходе клинического исследования НЯ при приеме препаратов Хондрогард® и Амелотекс®, в том числе в отношении прокоагуляционных факторов свертывания крови, не зарегистрированы.

Анализ динамики диагностических параметров выраженности БС и ФНС у пациентов с ПТОА КС I стадии и ФНС 1-й степени показывает различия в эффективности методов фармакотерапии ПТОА КС, которые связаны с различиями в динамике маркеров воспаления и дегенерации суставного хряща и синовиальной оболочки.

Результаты исследования позволяют говорить о высокой эффективности парентеральной формы фармацевтически активной субстанции ХС в составе препарата Хондрогард®, применявшегося в комбинированной терапии с мелоксикамом (препарат Амелотекс®) при ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС 1-й степени, в снижении БС по ВАШ, альгофункциональному индексу Лекена и индексу WOMAC. Отмечается хорошая переносимость препарата и быстрое наступление эффекта, что согласуется с данными других исследований [13, 18].

Выявленные различия в показателе T2-релаксации свидетельствуют о том, что увеличение протонной плотности при приеме пациентами монотерапии НПВП (2-я группа) обусловлено продолжающимся низкоуровневым воспалением в хрящевой ткани и дезорганизацией хрящевого матрикса в суставе у пациентов 2-й группы (контрольной) по сравнению с пациентами 1-й группы (основной). При этом в 1-й группе наблюдались МРТ-признаки замедления скорости повреждения протеогликан-коллагенового комплекса, и, следовательно, сохране-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в основной и контрольной группах

Table 1

Clinical and anamnesic characteristics of patients in the study and control groups

Показатели	1-я группа (основная) n=34	2-я группа (контрольная) n=30	U-тест/p*; $\Phi_{\text{эмп}}/p^{**}$ 1-я группа / 2-я группа
Средний возраст, годы, Me (Q1; Q3)	46,9 (42,0; 50,0)	45,7 (42,5; 49,5)	0,43 ^{U-тест} /0,67
Женщины, n (%)	25 (73,5)	22 (73,3)	0,21 ^{ФЭМП} / $>0,05$
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	26,5 (24,0; 31,2)	25,6 (25,0; 26,2)	1,86 ^{U-тест} /0,06
Среднее число коморбидных заболеваний, Me (Q1; Q3)	3,2 (3; 4)	3,2 (3; 4)	0,75 ^{U-тест} /0,412
Индекс коморбидности Charlson, Me (Q1; Q3)	5 (5; 6)	5,5 (5; 6)	0,19 ^{U-тест} /0,851
Интенсивность БС по ВАШ при движении, мм, Me (Q1; Q3)	58,4 (58,0; 60,0)	58,2 (58,0; 60,0)	1,35 ^{U-тест} /0,176
Интенсивность БС по ВАШ в покое, мм, Me (Q1; Q3)	34,5 (31,4; 37,4)	39,5 (33,9; 45,1)	1,42 ^{U-тест} /0,152
Продолжительность обострения БС в КС, дни, Me (Q1; Q3)	14 (13; 15)	14,5 (14; 15)	2,18 ^{U-тест} /0,072
Индекс WOMAC, баллы, Me (Q1; Q3)	55,9 (53,5; 58,3)	55,1 (53,2; 57,0)	1,22 ^{U-тест} /0,14
Индекс Лекена, баллы, Me (Q1; Q3)	10,4 (9,8; 11,0)	10,6 (10,2; 11,0)	0,33 ^{U-тест} /0,66
Время T2-релаксации, мс, Me (Q1; Q3)	32,5 (22,3; 42,7)	33,2 (22,8; 43,6)	1,33 ^{U-тест} /0,168
I рентгенологическая стадия ОА по Келлгрену-Лоуренсу в оперируемом суставе, n (%)	34 (100)	30 (100)	–
ФНС 1-й степени, n (%)	34 (100)	30 (100)	–

Примечания. * – значение U-критерия Манна-Уитни/вероятность различий средних значений показателей по U-критерию Манна-Уитни у пациентов в 1-й и 2-й группах; ** – значение точного критерия Фишера/вероятность различий показателей частоты встречаемости признака по точному критерию Фишера у пациентов в 1-й и 2-й группах.

Note. * U test/p is the value of the Mann-Whitney U test/the probability of differences in the mean values of indicators according to the Mann-Whitney U test in patients in Groups 1 and 2; ** $\Phi_{\text{эмп}}/p$ is the value of Fisher's exact test/the probability of differences in the frequency of a sign according to Fisher's exact test in patients in Groups 1 and 2.

ния воды в суставном хряще в связанном состоянии с окружающими макромолекулами.

Фармакологические эффекты ХС и молекулярные механизмы их развития на уровне хондроцитов и синовиоцитов при ПТОА I рентгенологической стадии и ФНС 1-й степени обусловлены выявленной нами динамикой показателей провоспалительных и прокоагуляционных факторов.

В группе пациентов, получавших ХС в парентеральной форме и мелоксикам (основная группа), к 50-му дню исследования мы наблюдали статистически более выраженное снижение уровней СРБ, ИЛ6 и -1 β , ФНО α в крови и ускоренное достижение референсных значений D-димера и фибриногена по сравнению с таковыми показателями у пациентов, получавших монотерапию мелоксикамом (контрольная группа).

Значимое снижение степени системного воспаления и уменьшение уровня СРБ в крови, как правило, сопровождается стабилизацией уровней катаболических факторов в хрящевой ткани: гиалуроновой кислоты (ГК), лептина, адипсина, матриксной металлопротеиназы (ММР)-3, что, вероятно, приводит к ограничению деградаци хрящевой ткани в суставе, соответствует данным МРТ и согласуется с результатами других авторов [19].

Таблица 2

Выраженность БС, функциональной недостаточности и структурных изменений в суставах у пациентов в основной и контрольной группах; Me (Q1; Q3)

Table 2

The severity of joint pain syndrome and functional impairment and the magnitude of joint structural changes in patients in the study and control groups; Me (Q1; Q3)

Показатели	50-й день терапии		U-тест/p** 1-я группа/ 2-я группа
	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=30)	
Интенсивность БС по ВАШ в покое, мм	14,5 (13; 16)	30,5 (27,3; 33,7)	7,79/<0,0001
U-тест/p*	7,89/<0,0001	7,24/<0,0001	
Интенсивность БС по ВАШ при движении, мм	32,4 (30,3; 34,5)	46,2 (43,0; 49,4)	7,79/<0,0001
U-тест/p*	7,89/<0,0001	7,69/<0,0001	
Индекс Лекена, баллы	6,3 (5,2; 7,4)	9 (7,9; 10,1)	7,79/<0,0001
U-тест/p*	7,28/<0,0001	7,24/<0,0001	
Индекс WOMAC, баллы	23,9 (21,7; 26,1)	29,5 (27,1; 31,9)	7,14/<0,0001
U-тест/p*	7,89/<0,0001	7,69/<0,0001	
Время T2-релаксации, мс	33,9 (23,4; 44,4)	44,5 (33,3; 55,7)	6,72/<0,0001
U-тест/p*	1,6/0,14	4,0/<0,0001	

Примечание. * – значение U-критерия Манна–Уитни/достоверность различий средних значений показателей по U-критерию Манна–Уитни до начала исследования и через 50 дней от начала лечения; ** – значение U-критерия Манна–Уитни/достоверность различий между 1-й и 2-й группами через 50 дней от начала лечения.

Note. * the value of the Mann–Whitney U test/significance of differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U test before the study and at 50 days after the start of treatment; ** the value of the Mann–Whitney U test/significance of differences between Groups 1 and 2 at 50 days after the start of treatment.

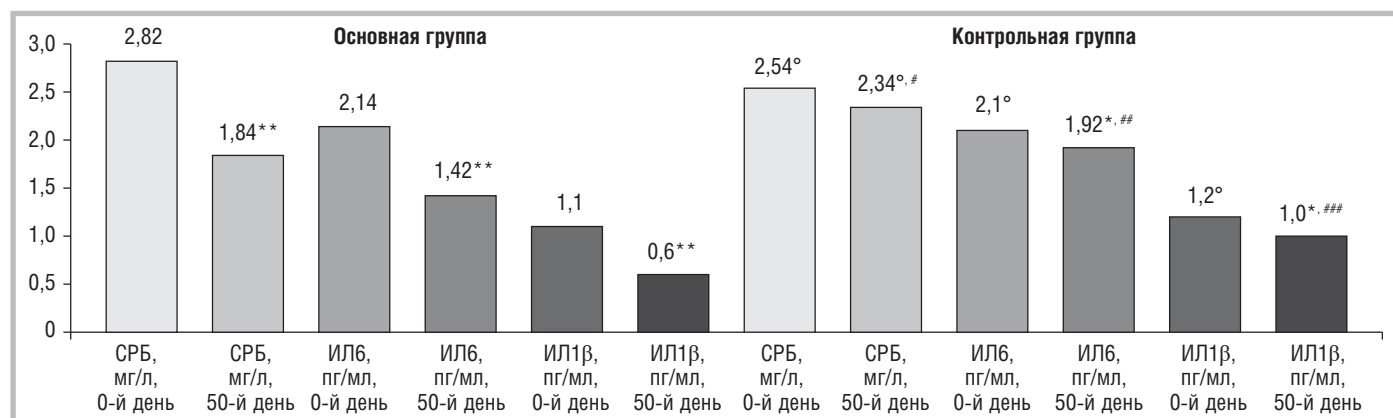


Рис. 1. Динамика уровней провоспалительных маркеров в крови у пациентов в основной и контрольной группах

Примечание. * – p<0,05 – достоверность различий средних значений параметров по U-критерию Манна–Уитни в 0-й и 50-й дни исследования; ** – p<0,0001 – достоверность различий средних значений параметров по U-критерию Манна–Уитни в основной группе в 0-й и 50-й дни исследования, а также между основной и контрольной группами в 50-й день исследования; ° – отсутствуют различия в средних значениях параметров по U-критерию Манна–Уитни в контрольной группе в 0-й и 50-й дни исследования, а также между основной и контрольной группами в 0-й день исследования; # – p=0,044; ## – p<0,001; ### – p=0,002.

Fig. 1. Time course of changes in the levels of pro-inflammatory markers in patients in the study and control groups

Note. * p<0.05 – the significance of differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U-test on study days 0 and 50; ** p<0.0001 – the significance of differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U test in the study group on study days 0 and 50, as well as between the study and control groups on study day 50; ° no differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U test in the control group on study days 0 and 50, as well as between the study and control groups on study day 0; # p=0.044; ## p<0.001; ### p=0.002.

Выявленное в ходе исследования статистически значимое снижение уровня ИЛ6 в крови у пациентов с ПТОА КС, получавших ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) и мелоксикам (Амелотекс®), соответствует уменьшению выраженности БС в исследуемой группе, подтвержденные данные с помощью ВАШ и индекса WOMАС. Полученные данные совпадают с результатами зарубежных исследований [20].

Зарегистрированное в ходе клинического исследования выраженное уменьшение уровня ИЛ1β в крови у пациентов с ПТОА КС на фоне приема парентеральной формы ХС (Хондрогард®) и мелоксикама (Амелотекс®) свидетельствует о снижении интенсивности БС и замедлении деградации хряща под влиянием этого индуктора, вызывающего активацию мРНК и контролирующего биодоступность протеаз, связанных с ОА (ADAMTS5, MMP13), стимулирующего развитие синовита и индуцирующего фактор роста нервов – ключевого сенсibilизатора БС при ОА [21].

Выявленное нами снижение концентрации провоспалительного цитокина ФНОα в крови у пациентов с ПТОА КС на фоне приема парентеральной формы ХС (Хондрогард®) и мелоксикама (Амелотекс®) лежит в основе механизма ограничения деградации экстрацеллюлярного матрикса в хрящевой ткани, воспалительной фазы в синовиальной оболочке и процесса деградации в субхондральной кости [22, 23].

Выявленные изменения клинико-инструментальных и лабораторных показателей активности ПТОА КС отражают молекулярный механизм действия ХС, связанный с активацией рецептора CD44 на поверхности хондроцитов, лейкоцитов, что приводит к ингибированию сигнального белка киназы ИККβ внутри клетки и отсутствию фосфорили-

рования белка IκBα, который не деградирует на протеасоме и не образует активную форму внутриклеточного регулятора воспаления ядерного фактора каппа В (NF-κB), не поступающего в клеточное ядро и не активирующего гены провоспалительных хемокинов и цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα). Блокада каскада NF-κB, происходящая в хондроцитах и синовиоцитах под воздействием ХС, значительно снижает синтез провоспалительных цитокинов и тормозит деградацию хондроцитов и синовиоцитов, что отражает параметр времени T2-релаксации на МРТ. Блокада NF-κB ХС также снижает экспрессию Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в сателлитных клетках и лейкоцитах. Ингибирование ХС рецептора CD97 способствует торможению активации лейкоцитов при активации воспаления у пациентов с ПТОА [15]. Перечисленные механизмы лежат в основе противовоспалительного, анальгезирующего и структурно-модифицирующего эффектов препарата Хондрогард®, который ограничивает прогрессирование ФНС у пациентов с ПТОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что включение в терапию пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии (по Келлгрэну–Лоуренсу) и ФНС I-й степени парентеральной формы ХС (Хондрогард®) и мелоксикама (Амелотекс®) сопровождается более значимым снижением интенсивности БС по ВАШ, степени тяжести ОА по индексам Лекена и WOMАС. При этом препарат Хондрогард® обладает хорошей переносимостью и способствует быстрому наступлению эффекта по сравнению с пациентами с ПТОА КС, получавшими только мелоксикам (Амелотекс®). Через 50 дней терапии наиболее выраженное улучшение показателей ВАШ, индекса Лекена и WOMАС с увеличением физической активности зарегистрировали у пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС I-й степени, получавших препарат Хондрогард®.

Полученные нами данные по эффективности применения парентеральной формы ХС (Хондрогард®) и мелоксикама (Амелотекс®) у пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии и ФНС I-й степени на уровне клинических показателей и шкал подтверждены положительной динамикой времени T2-релаксации и концентрации провоспалительных маркеров в крови (СРБ, ИЛ6, ИЛ1β, ФНОα), связанных с катаболическими маркерами (ГК, лептина, адипсина, MMP3), что в совокупности позволяет представить механизм ограничения деградации экстрацеллюлярного матрикса в хрящевой ткани, воспалительной фазы в синовиальной оболочке и процесса деградации в субхондральной кости на фоне приема ХС (Хондрогард®).

Молекулярные звенья механизма действия ХС требуют дальнейших исследований с целью детального анализа влияния на патобиохимические пути прогрессирования ФНС при ПТОА, особенно на уровне процессов ремоделирования в субхондральной кости.

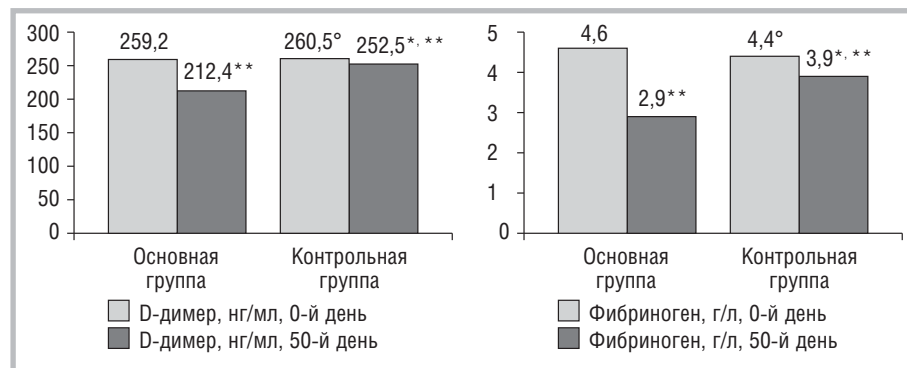


Рис. 2. Динамика уровня системных прокоагуляционных факторов в крови у пациентов в основной и контрольной группах

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различий средних значений параметров по U-критерию Манна–Уитни в контрольной группе в 0-й и 50-й дни исследования; ** – $p < 0,0001$ – достоверность различий средних значений параметров по U-критерию Манна–Уитни в основной группе в 0-й и 50-й дни исследования, а также между основной и контрольной группами в 50-й день исследования; ° – отсутствуют различия в средних значениях параметров по U-критерию Манна–Уитни между основной и контрольной группами в 0-й день исследования.

Fig. 2. Time course of changes in the levels of systemic procoagulant factors in the blood of patients in the study and control groups

Note. * $p < 0.05$ – the significance of differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U test in the control group on study days 0 and 50; ** $p < 0.0001$ – the significance of differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U test in the study group on study days 0 and 50, as well as between the study and control groups on study day 50; ° no differences in the mean values of the parameters according to the Mann–Whitney U test between the study and control groups on study day 0.

Таким образом, применение препарата Хондрогард® является эффективным и безопасным у пациентов с ПТОА КС I рентгенологической стадии, ФНС I-й степени, умеренно выраженным и сильным БС. Учитывая недостатки длительного использования НПВП, парентеральная форма ХС (препарат Хондрогард®) обладает возможностями для преодоления терапевтического пробела в лечении ПТОА КС, обеспечивая более безопасный вариант лечения, который потенциально останавливает патогенез заболевания с помощью уникального механизма развития обезболивающего, противовоспалительного и структурно-модифицирующего эффектов.

* * *

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «Фарм-Фирма "Сотекс"». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «Фарм-Фирма "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.

Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Ударцев Е.Ю. Роль воспаления в патогенезе посттравматического остеоартроза. *Цитокины и воспаление*. 2011; 10 (3): 82–7.
3. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания (обзор). *Травма*. 2016; 17 (1): 99–105.
4. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Полякова В.С. и др. Особенности морфологии суставного хряща пациентов с разными фенотипами остеоартроза коленных суставов. *Архив патологии*. 2020; 82 (4): 13–8. DOI: 10.17116/patol20208204113
5. Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Громова О.А. и др. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (3): 379–406. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105
6. Лила А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В. и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный Консенсус. *РМЖ*. 2021; 6: 68–74.
7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
8. Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Кашеярова Н.Г. и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутриартикулярном и внутримышечном) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 44–9. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49
9. Rivera F., Bertignone L., Grandi G. et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol*. 2016; 17 (1): 27–33. DOI: 10.1007/s10195-015-0388-1
10. Гонартроз. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1
11. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1 (1): CD005614. DOI: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
12. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388–99. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066
13. Reginster J.-Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33 (1): 37–47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8
14. Волошин В.П., Еремин А.В., Санжаранараян С.А. и др. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. *Трудный пациент*. 2015; 13 (3): 2932.
15. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
16. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019; 31 (8): 1163–7. DOI: 10.1007/s40520-019-01253-z
17. Nguyen J., Liu F., Blankenbaker D. et al. Juvenile osteochondritis dissecans: cartilage T2 mapping of stable medial femoral condyle lesions. *Radiology*. 2018; 288 (2): 536–43. DOI: 10.1148/radiol.2018171995
18. Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении ОА. *ПМЖ*. 2012; 7: 389–93.
19. Martel-Pelletier J., Raynaud J.-P., Mineau F. et al. Levels of serum biomarkers from a two year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 169. DOI: 10.1186/s13075-017-1377-y
20. Mertens M., Singh J. Biomarkers in Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J*. 2011; 5: 92–105. DOI: 10.2174/1874325001105010092
21. Vincent T.L. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. *F1000Research*. 2019; 8 (F1000 Faculty Rev): 934. DOI: 10.12688/f1000research.18831.1
22. Wang W., Kang W., Tang Q. et al. Cilostazol prevents the degradation of collagen Type II in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 451 (3): 352–5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.058
23. Miller R.E., Miller R.J., Malfait A.M. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014; 70 (2): 185–93. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.06.019
1. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017 (in Russ.).
2. Udartsev E.Yu. The role of inflammation in pathogenesis of posttraumatic osteoarthritis. *Cytokines and Inflammation = Tsitokiny i vospalenie*. 2011; 10 (3): 82–7 (in Russ.).
3. Golovach I.Yu., Zazirnyi I.M., Semenov I.P. Posttraumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biomechanical mechanisms of disease progression (review). *Trauma*. 2016; 17 (1): 99–105 (in Russ.).
4. Korochina K.V., Chernysheva T.V., Polyakova V.S. et al. Features of morphology of articular cartilage in patients with different phenotypes of knee osteoarthritis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020; 82 (4): 13–8 (in Russ.). DOI: 10.17116/patol20208204113
5. Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Gromova O.A. et al. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (3): 379–406 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105
6. Lila A.M., Tkacheva O.N., Naumov A.V. et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary Consensus. *RMJ*. 2021; 6: 68–74 (in Russ.).
7. Karatsev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56: 1–29 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
8. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G. et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12 (2): 44–9 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49
9. Rivera F., Bertignone L., Grandi G. et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol*. 2016; 17 (1): 27–33. DOI: 10.1007/s10195-015-0388-1
10. Gonartroz. *Klinicheskie rekomendatsii* (in Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1
11. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1 (1): CD005614. DOI: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
12. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V. et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 388–99 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066
13. Reginster J.-Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33 (1): 37–47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8
14. Voloshin V.P., Eryomin A.V., Sankaranarayanan S.A. et al. Study on Effectiveness of Hondrogard (Chondroitin Sulfate) in Patients with Osteoarthritis. *Trudnyi patsient*. 2015; 13 (3): 2932 (in Russ.).
15. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 88–97 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
16. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019; 31 (8): 1163–7. DOI: 10.1007/s40520-019-01253-z
17. Nguyen J., Liu F., Blankenbaker D. et al. Juvenile osteochondritis dissecans: cartilage T2 mapping of stable medial femoral condyle lesions. *Radiology*. 2018; 288 (2): 536–43. DOI: 10.1148/radiol.2018171995
18. Alekseeva L.I. *Preparaty zamedlennogo deistviya v lechenii OA*. *RMJ*. 2012; 7: 389–93 (in Russ.).
19. Martel-Pelletier J., Raynaud J.-P., Mineau F. et al. Levels of serum biomarkers from a two year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 169. DOI: 10.1186/s13075-017-1377-y
20. Mertens M., Singh J. Biomarkers in Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J*. 2011; 5: 92–105. DOI: 10.2174/1874325001105010092

References

21. Vincent T.L. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. *F1000Research*. 2019; 8 (F1000 Faculty Rev): 934. DOI: 10.12688/f1000research.18831.1
22. Wang W., Kang W., Tang Q. et al. Cilostazol prevents the degradation of collagen Type II in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 451 (3): 352–5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.058
23. Miller R.E., Miller R.J., Malfait A.M. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014; 70 (2): 185–93. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.06.019

MODERN PHARMACOTHERAPY FOR POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS

A. Povzun^{1,2}; V. Kostenko¹; K. Povzun¹; E. Shmeleva¹; I. Sarvilina³

¹I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³OOO “Novomeditsina” Medical Center, Rostov-on-Don

The strategy and tactics for using the drugs that affect the pathobiochemical pathways of inflammation and structural changes in cartilage and synovial tissues in joint functional impairment (JFI) during post-traumatic osteoarthritis (PTOA) are an urgent public health problem.

Objective. To study the mechanism of action of and to evaluate the efficacy of parenteral chondroitin sulfate (CS; Chondroguard[®], CS-Bioactive[®] Bioiberica S.A.U., Spain; ZAO Sotex PharmFirm, Russia) in patients with Stage 1 PTOA of the knee and grade 1 JFI.

Subjects and methods. A 50-day open-label prospective controlled randomized study was conducted. The study involved 64 patients with Kellgren-Lawrence X-Ray Stage I PTOA of the knee and grade 1 JFI, who were divided into 2 groups. Group 1 included 34 patients who received CS (Chondroguard[®], 100 mg/ml) intramuscularly every other day; the first 3 injections were 1 ml each, with a good tolerance; the each dose of the 4th to 25th injections was 2 ml; the treatment cycle was 50 days) and meloxicam (Amelotex[®], 15 mg/day); Group 2 consisted of 30 patients who took meloxicam (Amelotex[®], 15 mg/day that could be reduced 7.5 mg/day and be discontinued). On study days 0 and 50, the patients underwent assessment of pain intensity using the visual analogue scale (VAS) and the WOMAC index, the functional state of the knee joint and the activity in daily life and active sports life by the Lequesne index; the safety of therapy was evaluated by the WHO and Naranjo scales; standard radiography and MRI of the knee were done evaluating the articular cartilage and calculating the T2 relaxation time. Laboratory testing for blood biomarkers included the determination of the concentration of ultrasensitive C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukins (IL)-1 β and IL-6. The data were statistically processed using the Statistica 10.0 program (StatSoft, Inc., USA).

Results. CS therapy was well tolerated by patients and was accompanied by a considerable improvement in the pain intensity at rest and during movement according to the VAS (U test=7.79; p <0.0001) and the WOMAC index (U test=7.14; p <0.0001) and a significant reduction in JFI according to the Lequesne index (U test=7.79; p <0.0001). A statistically significant increase in T2 relaxation rates was recorded in Group 2 (meloxicam) (U test=6.72; p <0.0001) compared with that in Group 1 (CS + meloxicam) and with the level of this indicator at 0 visit. Group 1 (CS + meloxicam) exhibited a significant decrease systemic pro-inflammatory markers in the blood (CRP, IL-6, IL-1 β , and TNF- α ; p <0.0001), as well as a substantial reduction (to the level of reference values) in the concentration of D-dimer (p <0.0001) and fibrinogen (p <0.0001) in comparison to those in Group 2 that received the standard therapy regimen for PTOA of the knee.

Conclusion. The study results have indicated the efficacy and safety of using Chondroguard[®] in the combination therapy of patients with X-Ray Stage 1 PTOA of the knee and grade 1 JFI.

Key words: therapy, post-traumatic osteoarthritis, knee joint, pain, functional impairment, cartilage tissue, chondroitin sulfate, Chondroguard[®].

For citation: Povzun A., Kostenko V., Povzun K. Modern pharmacotherapy for post-traumatic osteoarthritis. *Vrach*. 2022; 33 (12): 51–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-10>

Об авторax/About the authors: Sarvilina I.V. ORCID: 0000-0002-5933-5732