Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2021, Т. 98, №1, с. 71-78 https://doi.org/10.17116/kurort20219801171

Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy= Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury 2021, Vol. 98. no. 1, pp. 71-78 https://doi.org/10.17116/kurort20219801171

Роль хондроитина сульфата в комплексной реабилитации лиц пожилого возраста с хроническим болевым синдромом

© О.А. ШАВЛОВСКАЯ[1], А.Н. РАЗУМОВ[2], И.А. БОКОВА[2], Н.И. ШАВЛОВСКИЙ[2], Ю.Д. ЮХНОВСКАЯ[2]

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

Резюме

В статье приведены данные последних отечественных и зарубежных оригинальных исследований, результаты ряда проведенных метаанализов, заключения рандомизированных клинических исследований (РКИ) и других научных публикаций, доказывающих эффективность и необходимость обязательного включения в терапию хронического болевого синдрома этапа неинвазивной нефармакологической терапии. Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов, в частности, хондроитина сульфата (ХС). Согласно новым Клиническим рекомендациям Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к нестероидным противовоспалительным препаратам или старческой астенией с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома. Отмечен высокий уровень достоверности и убедительности рекомендаций применения ХС (1А). Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13—38% вследствие разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте. Внутримышечное введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС, что может не только повысить эффективность терапии, но и привести к более быстрому развитию симптоматического эффекта. В РФ доступны парентеральные формы ХС (Хондрогард), эффективность которых доказана в РКИ, одобренном Минздравом России. Для купирования болевого синдрома в суставах рекомендуется использовать Хондрогард в дозировке 100—200 мг/сут, через день, общая продолжительность курса лечения составляет 25—30 инъекций. Для лиц пожилого возраста с остеоартритом различной локализации рекомендуется сохранять активный образ жизни, выполнять упражнения по лечебной физкультуре, программы пилатеса, пешие прогулки.

Ключевые слова: *боль, хронический болевой синдром, боль в нижней части спины, остеоартрит, реабилитация, хондроитин сульфат, Хондрогард.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Шавловская О.А. — https://orcid.org/0000-0003-3726-0730; eLibrary SPIN: 5300-4282
Разумов А.Н. — https://orcid.org/0000-0001-8549-0106; eLibrary SPIN: 8793-5173
Бокова И.А. — https://orcid.org/0000-0002-1640-1605; eLibrary SPIN: 6123-7160
Шавловский Н.И. — https://orcid.org/0000-0002-8673-3146
Юхновская Ю.Д. — https://orcid.org/0000-0002-0928-2054
Автор, ответственный за переписку: Шавловская О.А. — e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Шавловская О.А., Разумов А.Н., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Роль хондроитина сульфата в комплексной реабилитации лиц пожилого возраста с хроническим болевым синдромом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(1):71–78. https://doi.org/10.17116/kurort20219801171

Chondroitin sulfate role in the complex rehabilitation of elderly people with chronic pain syndrome

© O.A. SHAVLOVSKAYA[1], A.N. RAZUMOV[2], I.A. BOKOVA[2], N.I. SHAVLOVSKIY[2], YU.D. YUKHNOVSKAYA[2]

[1]International University of Restorative Medicine», Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article presents the data of the latest domestic and foreign original studies, the results of a number of meta-analyses, conclusions of randomized clinical trials (RCTs), and other scientific studies that prove the effectiveness and necessity of mandatory inclusion in the treatment of chronic pain syndrome of the stage of non-invasive non-pharmacological therapy. One of the promising areas of pharmacotherapy for degenerative-dystrophic joint lesions is the use of chondroprotectors (CP), in particular chondroitin sulfate (CS). According to new Clinical Recommendations of Ministry Health (MH) of the Russian Federation (RF) «Chronic pain in patients of elderly and senile age» (2020), according to which the purpose of CS is recommended for patients older than

60 years with joint pain and contraindications to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or senile asthenia for the purpose of pain relief and the prevention of exacerbations of pain. A high level of reliability and persuasiveness of the recommendations was noted (1A) of CS use. Most of the CS is available in the form of forms for oral use, the bioavailability of which, according to clinical studies, is 13—38% due to the destruction of the CS molecules in the gastrointestinal tract. Intramuscular (i/m) administration of the drug can increase the bioavailability of CS, which can not only increase the effectiveness of therapy, but also lead to a more rapid development of the symptomatic effect. In Russia available parenteral forms of CS (Chondroguard) pharmaceutical quality, efficacy has been proven in randomized clinical trial (RCT) MH RF. To relieve pain in the joints, it is recommended to use parenteral forms of CS (Chondroguard) at a dose of 100—200 mg per day, every other day, the total duration of the course of treatment is 25—30 injections.

Keywords: *pain, chronic pain syndrome, low back pain, osteoarthritis, rehabilitation, chondroitin sulfate, Chondroguard.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Shavlovskaya O.A. — https://orcid.org/0000-0003-3726-0730; eLibrary SPIN: 5300-4282
Razumov A.N. — https://orcid.org/0000-0001-8549-0106; eLibrary SPIN: 8793-5173
Bokova I.A. — https://orcid.org/0000-0002-1640-1605; eLibrary SPIN: 6123-7160
Shavlovskiy N.I. — https://orcid.org/0000-0002-8673-3146
Yukhnovskaya Yu.D. — https://orcid.org/0000-0002-0928-2054
Corresponding author: Shavlovskaya O.A. — e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Shavlovskaya OA, Razumov AN, Bokova IA, Shavlovskiy NI, Yukhnovskaya YuD. Chondroitin sulfate role in the complex rehabilitation of elderly people with chronic pain syndrome. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2021;98(1):71–78. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kurort20219801171

Введение

Болезни опорно-двигательной системы, сопровождающиеся болевым синдромом, занимают 1-е место по обращаемости за медицинской помощью. В общей популяции представленность боли в нижней части спины (БНЧС) достигает 85% [1], болевой синдром, вызванный воспалительным процессом в коленном/тазобедренном суставе, — 57,8% [2], в плечевом суставе — 48—84% [3, 4]. Согласно исследованию ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability), отмечается высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов в популяции лиц старше 60 лет [5]. Распространенность хронической боли в старших возрастных группах варьирует от 27 до 86% [6].

К хроническим заболеваниям, имеющим прогрессирующее течение, относится остеоартрит (ОА). Распространенность ОА повышается с увеличением возраста. Связь между старением и ОА отчетлива, однако механизмы воздействия процессов старения на развитие ОА до сих пор полностью не изучены. Рентгенологические признаки ОА (остеофиты, сужение межсуставной щели, субхондральный остеосклероз) как минимум в одном суставе выявляются более чем у 80% обследованных больных старше 60 лет [6]. По разным данным, 30—50% популяции старше 65 лет имеют клинические симптомы ОА [7].

Хроническая боль существенно влияет на физическую активность и психическое состояние, продуктивность, качество жизни; она является ведущей причиной инвалидности, а также частой причиной невосприимчивости к любым терапевтическим воздействиям. Хроническая боль часто определяется как боль, длящаяся 3 мес или более или сохраняющаяся после окончания «нормального времени» заживления тканей [8]. Скелетно-мышечная боль, особенно связанная с поражением суставов и БНЧС, является наиболее распространенным типом хронической боли. Сегодня в терапии хронической боли применяются многие фармакологические и нефармакологические методы лечения (неинвазивные и хирургические), а также интервенционные процедуры. И поскольку ОА часто сопровождается рядом сопутствующих заболеваний и психосоциальных проблем (особенно у лиц пожилого возраста), то, согласно мнению Королевской коллегии врачей общей практики Австралии (Royal Australian College of General Practitioners — RAGCP), оказание медицинской помощи с учетом мультидисциплинарного подхода (включая врача-терапевта, семейного врача, гериатра, физиотерапевта) имеет существенные преимущества [9].

Согласно клиническим рекомендациям международных ассоциаций по лечению ОА, назначение хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) рассматривается как допустимая терапевтическая тактика купирования болевого синдрома.

Биомолекулярные эффекты хондроитина сульфата

ХС обладает антирезорбтивной активностью [10], противовоспалительным и антивозрастным эффектами [11], симптом-модифицирующим действием [12]. ХС, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома оказывает модулирующее влияние на уровень системного воспаления. Хондропротекторы (ХП) фармацевтического качества (рецептурного) назнача-

ются по зарегистрированным в инструкции показаниям. ХС играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина Е2 (ПГЕ2) и ИЛ-1, ИЛ-6, экспрессии цитокинов и NF-κB, ЦОГ-2 [13]. Биологическое действие разных препаратов ХС зависит от молекулярной массы, источников сырья, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при применении пероральных ХС отмечается уменьшение относительного количества несульфатированных дисахаридов ХС [14]. В то время как уровень 4-сульфатированного дисахарида увеличивается до максимума (52±25%) через 6 ч, уровень 6-сульфатированных и дисульфатированных дисахаридов достигает максимума через 10 ч. Вследствие того, что 4-сульфатированный ХС начинает всасываться раньше, а 6-сульфатированный ХС несколько позже, использование смеси 4—6-сульфатированного ХС позволяет удерживать концентрацию ХС в крови в течение достаточно длительного периода времени (более 10 ч) [15].

Рекомендации и алгоритмы по ведению больных с хроническим болевым синдромом на фоне ОА

Коллеги из Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) представили Алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава (2019) [16]. Все рекомендации разработаны на основе доказательной Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — GRADE), с учетом данных новых систематических обзоров и метаанализов. Согласно Алгоритму применение симптоматических препаратов замедленного типа действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — SYSADOA), к которым относятся ХС и ГС (фармацевтического качества, отпускаемые по рецепту), составляет основу базового лечения (шаг 1) [16]. Рабочая группа ESCEO дает рекомендацию слабой силы касательно возможности применения SYSADOA, отличных от ХС и кристаллизованного сульфата глюкозамина, отпускаемых по рецепту (т.е. неомыляемых соединений масел авокадо и соевых бобов, а также диацереина), в качестве альтернативных средств фоновой терапии на первом этапе. В Рекомендациях сделан акцент на принципиально новые важные моменты: 1) начинать терапию ОА необходимо с ХС и ГС, а уже затем добавлять топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); 2) ХС и ГС должны быть фармацевтического качества; 3) пероральные формы ХС и ГС должны применяться длительно [16]. Таким образом, согласно рекомендациям экспертов ESCEO, ХС следует применять в качестве препарата базовой терапии ОА с первого шага и на всех последующих этапах [12].

Рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR), вышедшие еще в 2012 г., также были обновлены в 2019 г. [17]. Эксперты ACR [17], так же как и эксперты ESCEO [16], ссылаясь на доказательства высокой биодоступности, неоднократно продемонстрированной клинической эффективности, настоятельно рекомендуют использовать при ОА ХС фармацевтического рецептурного качества [18]. Эти рекомендации не относятся к биологически активным добавкам, имеющим «следы» нестандартизированного по содержанию ХС. Назначение ХС рекомендовано пациентам старше 60 лет с целью купирования и профилактики обострений болевого синдрома, при наличии противопоказаний к НПВП или старческой астении [19—21] (уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств 1; https://rgnkc.ru). Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых составляет 13—38% из-за разрушения молекул ХС в ЖКТ [22], тогда как внутримышечное введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС и повышает эффективность терапии.

Несмотря на то что в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) [23] отсутствуют комментарии по назначению ХП (ХС и ГС), в рекомендациях ESCEO [16] назначение ХП рассматривается в качестве базисной части комплексной терапии. Согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) [24], ХП отнесены к SYSADOA. Ассоциация ревматологов России [25] рекомендует ХП для уменьшения боли, улучшения функции сустава (степень доказательности 1А, наивысший уровень рекомендаций А). К сожалению, международные и национальные рекомендации содержат неоднозначные данные о назначении ХС, что, скорее всего, связано с широким распространением за рубежом биологически активных добавок, содержащих нестандартизированный ХС, эффект которых сомнителен.

В 2019—2021 гг. было опубликовано Руководство по оценке клинической практики — обновленные в 2018 г. рекомендации EULAR по лечению ОА суставов кисти, в которых сформулированы 10 основных принципов терапии этого заболевания. Принцип 1 гласит: «Упражнения для улучшения функции и мышечной силы, а также для уменьшения боли должны быть рассмотрены для каждого конкретного пациента» (степень доказательности 1а, наивысший уровень рекомендаций А). Принцип 6 предусматривает, что «Хондроитин сульфат может быть

использован у пациентов с ОА рук для облегчения боли и улучшения функционирования» (степень доказательности 1b, наивысший уровень рекомендаций А) [26, 27].

В 2020 г. вышли в свет новые Клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», согласно которым назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к НПВП или старческой астенией с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома [19—21] (уровень достоверности доказательств 1; уровень убедительности рекомендации А) [28]. В Клинических рекомендациях Минздрава России 2020 г. («Падения у пациентов пожилого и старческого возраста») рекомендуется назначение ХС [29] с целью снижения частоты обострений болевого синдрома и уменьшения связанного риска падений (уровень достоверности доказательств 1; уровень убедительности рекомендации А). Внутримышечное (в/м) введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС, что может не только повышать эффективность терапии, но и приводить к более быстрому развитию симптоматического эффекта. В Российской Федерации доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества (Хондрогард, ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), эффективность которого доказана в РКИ KI/1216-1 [30]. Хондрогард содержит фармацевтическую эталонную европейскую субстанцию ХС CS-Bioactive© (Биоиберика С.А.У., Испания) из хрящевой ткани быка. Для купирования болевого синдрома в суставах рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100—200 мг/сут, через день, общая продолжительность курса лечения — 25—30 инъекций. Имеющиеся доказательства относятся в первую очередь к ОА коленного сустава, тогда как для ОА тазобедренного сустава доказательств недостаточно. Использование ХС также может быть рекомендовано для пациентов с генерализованным ОА и старческой астенией [23].

Клиническая эффективность ХС по результатам метаанализа

ХС получают из ткани животных (бычьей, свиной, куриной, акульей), в связи с чем эти препараты ХС различаются структурно, они содержат разные пропорции 4- и 6-сульфатированных звеньев N-ацетил-β-галактозамина, что подтверждается с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием дисахаридов из ХС разного происхождения [31]. Готовые препараты ХС различаются по оказываемым биологическим эффектам, клинической эффективности и профилю безопасности. Так, фармакокинетика бычьего ХС обеспечивается всасыванием в ЖКТ за 2,5 ч, акульего ХС — за 8—9 ч [15].

Согласно требованиям PRISMA, проведен метаанализ отдельно взятых 30 исследований, включающих в целом 7172 пациента (средний возраст 62,28 года), в которых дана оценка эффективности ХС в сравнении с плацебо [32]. Данные метаанализа показали, что ХС оказывает более выраженное действие на все параметры проявления ОА (боль, скованность, нарушение функции), нежели плацебо. Кроме того, не было выявлено существенной разницы в частоте возникновения нежелательных явлений в группе ХС по сравнению с плацебо. Также был проведен метаанализ по оценке эффективности терапии ХС у больных с ОА коленного сустава [21]. Оценке подверглись 18 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, соответствующих критериям отбора. Был сделан вывод, что ХС обеспечивает умеренное преимущество по фактору боли и значительное преимущество по влиянию на функциональное состояния сустава при ОА по сравнению с плацебо.

Метаанализ 8 контролируемых исследований с участием 771 пациента (средний возраст 53,6±6,2 года), в которых изучали применение лекарственного препарата Хондрогард (100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м, через день, курс — 20—30 инъекций) в комплексной терапии ОА, подтвердил достоверные ассоциации между применением препарата Хондрогард и снижением боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), снижение индексов Лекена и WOMAC. Результаты метаанализа показали, что препарат Хондрогард является эффективным средством лечения ОА и обладает хорошим профилем безопасности [33].

Проведено сравнительное РКИ, в котором принял участие 231 пациент с БНЧС (средний возраст 64,73±5,96 года). В исследовании была дана оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности ХС (Хондрогард) [34]. На фоне комбинированной терапии (в/м инъекции ХС+НПВП) через 10 сут отмечалось снижение дозы НПВП и уровня цитокинов (p<0,05). Между 10-ми и 60-ми сутками выявлено дальнейшее снижение уровня цитокинов (p<0,05) по сравнению с группой НПВП.

В сетевом метаанализе были проанализированы 80 РКИ (15 609 пациентов), обобщающих данные о болевом синдроме, и 55 исследований (13 655), где были суммированы результаты восстановления функций [35]. Авторы этого систематического обзора оценивали результаты 6-месячного лечения пациентов с ОА коленного сустава, которым делали в/с инъекции рецептурным ХС.Таким образом, шесть месяцев комбинированной терапии, включавшей внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты, глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и перорального витамина D значимо уменьшают боль и улучшают функциональную активность пациентов, страдающих ОА коленного сустава.

Профилактика хронизации болевого синдрома

Вопросы профилактики хронической боли относятся к хронической неонкологической боли, включающей скелетно-мышечный болевой синдром, нейропатическую боль. Рекомендуется назначение структурированных комплексов упражнений для ежедневного выполнения всем лицам старше 60 лет с целью профилактики дебюта и хронизации болевого синдрома [36, 37]. Согласно рекомендациям ACR предложены новые подходы к терапии ОА, в частности, немедикаментозных методов лечения (изменение физической активности, коррекция массы тела, кинезиотейпирование, ношение ортезов, акупунктура) [17].

В 2020 г. было проведено крупномасштабное исследование [8], которое включило 233 РКИ по оценке клинических стратегий и политики, ориентированной на неинвазивную нефармакологическую терапию, так называемую мультидисциплинарную реабилитацию (физические упражнения, массаж, йога, акупунктура, низкочастотная лазерная терапия, когнитивно-поведенческая терапия и др.) хронической боли, в котором имеются доказательства устойчивой противоболевой эффективности после завершения терапии. Период наблюдения, который оценивали как «оптимальный», составлял 12 мес, основные группы включали больных с болевым синдромом (боль в нижней части спины, боль в шее, фибромиалгия, боль при ОА коленного сустава, головные боли напряжения). Результаты исследования подтвердили ранее сделанные (предыдущие) выводы, а именно: что физические упражнения, мультидисциплинарная реабилитация, иглоукалывание, когнитивно-поведенческая терапия, практики «осознанности ума—тела», массаж наиболее последовательно улучшают двигательную функцию и/или уменьшают боль после окончания курса терапии (относительно конкретных хронических болевых состояний) [8].

Основой немедикаментозного лечения названы различные виды физической активности, а также контроль массы тела и ее снижение в случае высокого индекса массы тела (ИМТ). Рекомендации ARC и ESCEO полностью совпадают в отношении видов немедикаментозного воздействия, которые можно условно разделить на: 1) физическую активность (двигательная активность); 2) кинезиотерапия (комплекс специальных упражнений лечебной физкультуры — ЛФК); 3) кинезиотейпирование (наложение эластичного пластыря-кинезиотейпа на поврежденную область); 4) другие виды немедикаментозной терапии (ношение жестких/мягких ортезов, массаж, мануальная терапия, коррекция осанки, ортопедическая обувь); 5) климатотерапия; 6) талассотерапия; 7) акватерапия; 8) диетотерапия (контроль за ИМТ).

Клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020) содержат указания касательно терапии нелекарственными неинвазивными методами лечения:

1. Рекомендуемые мероприятия, связанные с физической активностью лиц старше 60 лет, являются необходимыми для профилактики развития гериатрических синдромов (уровень убедительности рекомендации B; уровень достоверности доказательств 2). Существенный эффект в предотвращении хронической боли в спине показан для упражнений аквааэробики [38]. Аэробные и силовые тренировки эффективны для профилактики диффузных болей, включая фибромиалгию [39]. Упражнения по методикам йога (включая Тай-Чи) предотвращают развитие боли в суставах [40, 41]. Рекомендуется консультирование по модификации образа жизни, включая отказ от вредных привычек (употребление табака, алкоголя) всем лицам старше 60 лет с целью профилактики развития хронической боли [42—46].

2. Следует рекомендовать обращение в специализированные центры поддержки, использование средств, направленных на облегчение отказа от табакокурения (спреи, пластыри) (уровень убедительности рекомендации C; уровень достоверности доказательств 5). Однако данных об эффективности и безопасности их использования у пациентов старших возрастных групп нет. Злоупотребление алкоголем является существенным ограничением к назначению всех групп лекарственных средств, использующихся при хронической боли (увеличение риска психогенных нежелательных явлений, повреждения печени) [47].

Профилактика обострений, тренировка функциональной возможности пораженного сустава

Для лиц пожилого возраста с ОА разной локализации (плечелопаточный ОА, ОА локтевого/лучезапястного/тазобедренного сустава, гонартроз) рекомендуется сохранять активный образ жизни, выполнять упражнения по ЛФК, программы пилатеса, пешие прогулки [48]. Также в качестве профилактических мероприятий рассматриваются талассотерапия (лечение морским климатом и купаниями в сочетании с воздушными ваннами), аквагимнастика, назначение витамина D. Витамин D, являясь основным регулятором костного метаболизма, способствует повышению минеральной плотности кости. Кроме того, витамин D, воздействуя на геном в других типах клеток, демонстрирует широкий круг внекостных эффектов, в том числе способствует поддержке структуры хряща, снижению хронического воспаления и боли и риска опухолевых заболеваний [49]. Применение витамина D уменьшает боль и улучшает функцию коленного сустава при ОА, в то время как дефицит эндогенного витамина D может провоцировать дебют и прогрессирование ОА коленного сустава [35]. Высокая встречаемость дефицита витамина D делает возможным его использование в качестве одного из средств реабилитации пациентов с ОА.

Возможности комбинированной терапии

В одном из исследований [50] дана оценка эффективности и безопасности лечения ОА суставов кистей инъекционной формой ХС (Хондрогард) в комбинации с дозированными физическими нагрузками (ЛФК). В исследование вошли 68 больных ОА суставов кисти, согласно критериям ACR (2019): основная группа (40 пациентов, средний возраст 62,2±3,4 года) получала 25 в/м инъекций Хондрогарда и ЛФК под руководством инструктора; в контрольной группе (28 пациентов, средний возраст 61,7±6,5 года) был проведен курс магнитотерапии (переменное импульсное магнитное поле, воздействие на кисти рук 15—20 мин, всего 10 процедур). В первые 3—5 сут пациенты обеих групп могли принимать НПВП «по необходимости». Авторы оценивали боли в кистях рук по ВАШ. В основной группе к концу лечения (через 3 мес) отмечалось достоверно значимое улучшение ($p<0,001$) по показателям выраженности болевого синдрома, длительности утренней скованности в кистях, повышению силы сжатия кисти. Результаты исследования показали преимущество использования комбинации в/м инъекций ХС с ЛФК при лечении больных ОА суставов кисти по сравнению с курсом магнитотерапии.

Заключение

В статье приведены данные последних отечественных и зарубежных оригинальных исследований, результаты ряда метаанализов, заключения РКИ и других научных публикаций, доказывающих эффективность и необходимость обязательного включения в терапию хронического болевого синдрома этапа неинвазивной нефармакологической терапии. Одним из перспективных направлений терапии болевого синдрома при ОА является использование ХП, в частности ХС, назначение которого согласно новым Клиническим рекомендациям Минздрава России (2020) рекомендуется пациентам старше 60 лет, имеющим противопоказания к назначению НПВП. Данные рекомендации имеют наивысший уровень достоверности и убедительности рекомендаций (1А).

Наряду с назначением ХС в лечении хронического болевого синдрома рекомендуется использовать подходы мультидисциплинарной реабилитации (физические упражнения, массаж, йога, акупунктура, низкочастотная лазерная терапия, когнитивно-поведенческая терапия и др.).

Участие авторов: концепция и дизайн — О.А. Шавловская; сбор и обработка данных источников литературы — О.А. Шавловская, Н.И. Шавловский, Ю.Д. Юхновская; статистический анализ данных источников литературы — О.А. Шавловская; написание текста — О.А. Шавловская, Н.И. Шавловский, Ю.Д. Юхновская; редактирование — А.Н. Разумов, И.А. Бокова.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Becker A, Held H, Redaelli M, Strauch K, Chenot JF, Leonhardt C, Keller S, Baum E, Pfingsten M, Hildebrandt J, Basler H-D, Kochen MM, Donner-Banzhoff N. Low back pain in primary care. Costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1714-1720. https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181cd656f
2. Thiem U, Lamsfuß R, Günther S, Schumacher J, Bäker C, Endres HG, Zacher J, Burmester GR, Pientka L. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ⩾40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS One*. 2013;8(4):e60753. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060753
3. Murphy R, Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT: Educat Inspirat General Pract*. 2009;2(7):402-407. https://doi.org/10.1093/innovait/inp044
4. Murphy R, Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:1107. Accessed January 10, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673
5. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Akune T, Hirabayashi N, Matsuda S, Nojiri T, Hatanaka K, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Kawaguchi H, Nakamura K. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthopaed Sci*. 2011;16(6):768-777. https://doi.org/10.1007/s00776-011-0160-1
6. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н., Шавловская О.А. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у пациентов со старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):42-48.
Naumov AV, Khovasova NO, Moroz VI, Tkacheva ON, Shavlovskaya OA. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):42-48. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000487
7. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1207-1213. https://doi.org/10.1002/art.24021
8. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, Fu R, Brodt ED, Wasson N, Kantner S, Ferguson AJR. *Noninvasive nonpharmacological treatment for chronic pain: a systematic review update*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2020. Accessed January 30, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556229/
9. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edn*. East Melbourne: RACGP; 2018. Accessed January 10, 2021. https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/knee-and-hip-osteoarthritis
10. Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):81-85.
Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):81-85. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200448
11. Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):111-116.
Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):111-116. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-111-116
12. Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):90-95.

Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):90-95. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-90-95

13. Громова О.А, Торшин И.Ю, Лила А.М, Шостак Н.А, Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-124.
Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shostak NA, Rudakov KV. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-124. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-117-124

14. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster J-Y. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-263.
https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014

15. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007;96(12):3168-3180.
https://doi.org/10.1002/jps.20997

16. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster J-Y. 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):337-350.
https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, AS Turner, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res*. 2020;72(2):149-162.
https://doi.org/10.1002/acr.24131

18. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, Dennison EM, Rizzoli R, Reginster J-Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(2):111-117.
https://doi.org/10.1007/s40520-017-0861-1

19. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JL, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Domenech G, Henrotin Y, Pap T, Richette P, Sawitzke A, du Souich P, Pelletier J-P, on behalf of the MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, doubleblind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44.
https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792

20. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1:cd005614.
https://doi.org/10.1002/14651858.cd005614.pub2

21. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, Veronese N, Reginster J-Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive metaanalysis exploring inconsistencies in randomized, placebocontrolled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-1099.
https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w

22. Shang Q, Yin Y, Zhu L, Li G, Yu G, Wang X. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016;86:112-118.
https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055

23. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589.
https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011

24. Лила А.М, Алексеева Л.И, Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. *Медицинское обозрение*. 2019;11(2):48-52.
Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. Russkii meditsinskii zhurnal. *Meditsinskoe obozrenie*. 2019;311(2):48-52. (In Russ.).

25. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза*. М.: Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России; 2013. Ссылка активна на 10.01.21.
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. Moscow: All-Russian public organization Association of rheumatologists of Russia; 2013. Accessed January 10, 2021. (In Russ.).
https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii

26. Dabbagh A, MacDermid JC. Appraisal of Clinical Practice Guideline: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Journal of Physiotherapy*. 2021;67(1):68.
https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.07.002

27. Kloppenburg M, Kroon FPB, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, Haugen IK, Herrero-Beaumont G, Jonsson H, Kjeken I, Maheu E, Ramonda R, Ritt MJPF, Smeets W, Smolen JS, Stamm TA, Szekanecz Z, Wittoek R, Carmona L. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16-24.
https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826

28. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Ссылка активна на 10.01.21.
Klinicheskie rekomendacii MZ RF «Hronicheskaya bol' u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta». 2020. Accessed January 10, 2021. (In Russ.).
https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/616

29. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Ссылка активна на 10.01.21.
Klinicheskie rekomendacii MZ RF «Padeniya u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta». 2020. Accessed January 10, 2021.
https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/600

30. Идентификационный номер Протокола КИ Минздрава РФ: КI/1216-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард, раствор для внутримышечного введения 100мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом». Ссылка активна на 10.01.21.
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». Accessed January 10, 2021. (In Russ.).
https://grls.rosminzdrav.ru/

31. Sobal G, Dorotka R, Menzel J, Sinzinger H. Uptake studies with chondrotropic 99mTc-chondroitin sulfate in articular cartilage. Implications for imaging osteoarthritis in the knee. *Nucl Med Biol*. 2013;40(8):1013-1017.
https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.07.007

32. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthopaedic Surgery and Research*. 2018;13(1):170.
https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5

33. Торшин И.Ю, Лила А.М, Наумов А.В, Кочиш А.Ю, Алексеева Л.И, Таскина Е.А, Сарвилина И.В, Галустян А.Н, Хаджидис А.К, Васильева Л.В, Евстратова Е.Ф, Удовика М.И, Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399-410.
Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, Kochish AYu, Sarvilina IV, Alekseeva LI, Taskina EA, Galustyan AN, Khadzhidis AK, Vasilieva LV, Yevstratova EF, Udovika MI, Gromova OA. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):399-410. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066

34. Золотовская И.А, Давыдкин И.Л. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71.
Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012004165

35. Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyère O, Reginster JY. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: a systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs*. 2020;80(18):1947-1959.
https://doi.org/10.1007/s40265-020-01423-8

36. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011279. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3

37. Marley J, Tully MA, Porter-Armstrong A, Bunting B, O'Hanlon J, Atkins L, Howes S, McDonough SM. The effectiveness of interventions aimed at increasing physical activity in adults with persistent musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):482. https://doi.org/10.1186/s12891-017-1836-2

38. Shi Z, Zhou H, Lu L. Aquatic exercises in the treatment of low back pain: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight studies. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97(2):116-122. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000801

39. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. https://doi.org/10.1002/14651858.cd003786.pub2

40. Hall A, Maher C, Latimer J, Ferreira M. The effectiveness of Tai Chi for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):717-724. https://doi.org/10.1002/art.24515

41. Osthoff A-KR, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, Duruoz T, Esbensen BA, Günther K-P, Hurkmans E, Juhl CB, Kennedy N, Kiltz U, Knittle K, Nurmohamed M, Pais S, Severijns G, Swinnen TW, Pitsillidou IA, Warburton L, Yankov Z, Vlieland TPMV. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1251-1260. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213585

42. John U, Hanke M, Meyer C, Völzke H, Baumeister SE, Alte D. Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. *Prev Med*. 2006;43(6):477-481. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.07.005

43. Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician*. 2008;11:643-653. Accessed January 10, 2021. https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=11&page=643

44. Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull*. 2011;137:1065-1093. https://doi.org/10.1037/a0025544

45. Alford DP, German JS, Samet JH, Cheng DM, Lloyd-Travaglini CA, Saitz R. Primary care patients with drug use report chronic pain and self-medicate with alcohol and other drugs. *J Gen Intern Med*. 2016;31(5):486-491. https://doi.org/10.1007/s11606-016-3586-5

46. Riley J, King C. Self-report of alcohol use for pain in a multi-ethnic community sample. *J Pain*. 2009;10(9):944-952. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.03.005

47. Egli M, Koob GF, Edwards S. Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(10):2179-2192. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.010

48. *How to stay physically active during COVID-19 self-quarantine*. Geneve: WHO; 2020. https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/news/news/2020/3/how-to-stay-physically-active-during-covid-19-self-quarantine

49. Громова О.А, Торшин И.Ю, Наумов А.В, Васильева Л.В, Евстратова Е.Ф. Актуальные вопросы фармакотерапии остеоартрита кистей рук. Фармакоэкономика. *Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):452-462.
Gromova OA, Torshin IYu, Naumov AV, Vasilyeva LV, Yevstratova YeF. Acute issues in the pharmacotherapy of hand osteoarthritis. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):452-462. (In Russ.).

50. Васильева Л.В, Евстратова Е.Ф, Суслова Е.Ю. Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей. *Современная ревматология*. 2020;14(3):79-83.
Vasilyeva LV, Evstratova EF, Suslova EYu. The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):79-83. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-79-83

Получена 18.01.2020
Received 18.01.2020
Принята в печать 29.01.2020
Accepted 29.01.2020