

Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов

Шавловская О.А.¹, Сарвилина И.В.², Громова О.А.³, Шаров М.Н.⁴,
Бокова И.А.⁵, Прокофьева Ю.С.⁴, Шавловский Н.И.⁵

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва;

²ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ³Институт фармакоинформатики
Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; ²Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74;

³Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ⁴Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье представлены новые взгляды на терапию болевых синдромов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в частности при остеоартрите (ОА) различной локализации (гонартроз, коксартроз). Приведены новые рекомендации (2019–2020) международных обществ по изучению симптоматических препаратов замедленного типа действия (SYSADOA) и использованию их в терапии ОА. Изложены мнения экспертов разных сообществ: Американской коллегии ревматологов (ACR, 2019), Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2019), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2020) — по вопросам назначения SYSADOA, к которым относятся хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, гиалуроновая кислота для внутрисуставного введения. Представлены новые отечественные клинические рекомендации (2020–2021) по терапии ОА. Проанализированы изменения, произошедшие в терминологии боли и в классификации болевых синдромов, отраженные в новой Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Показаны новые подходы к стратификации ОА с учетом эндо- и фенотипирования, а также новые аспекты в терапии боли, связанные с молекулярно-генетическими механизмами SYSADOA. Согласно рекомендациям EULAR, имеются неоспоримые доказательства эффективности и безопасности фармацевтического ХС, что отражено в метаанализе (2019), рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (2019), одобренном Минздравом России, и подтверждено в собственном метаанализе клинических исследований препарата Хондрогард, МНН хондроитина сульфат (2020). Новые подходы в терапии болевых синдромов предусматривают парентеральное введение ХС и ГС по интермиттирующей схеме. Поиск и разработка новых молекул, сопоставимых по эффективности с SYSADOA в лечении боли при ОА и боли в нижней части спины, привели к появлению в клинической практике биологически активных композиций, включающих неденатурированный коллаген II типа, эффективность которого связана с нейроиммунным механизмом действия.

Ключевые слова: остеоартрит; боль в нижней части спины; SYSADOA; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Сарвилина ИВ, Громова ОА и др. Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):87–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-87-95

Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views

Shavlovskaya O.A.¹, Sarvilina I.V.², Gromova O.A.³, Sharov M.N.⁴, Bokova I.A.⁵, Prokofieva Yu.S.⁴, Shavlovskiy N.I.⁵

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²Medical Center Novomeditina LLC, Rostov-on-Don;

³Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8/2, Furman Lane, Moscow 105062, Russia; ²74, Socialist St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ³44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ⁴20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁵8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

The article presents new views on the treatment of pain syndromes in musculoskeletal diseases, in particular in osteoarthritis (OA) of various localizations (gonarthrosis, coxarthrosis). New recommendations (2019–2020) of international societies for the study of symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA) and their use in the treatment of OA are presented. We present the opinions of experts from different communities: the American College of Rheumatology (ACR, 2019), the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR, 2019), the European

Society for the Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO, 2020) — on the prescription of SYSADOA, which include chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), avocado and soy unsaponifiable compounds, diacerein, hyaluronic acid for intra-articular administration. New domestic clinical guidelines (2020–2021) for the treatment of OA are presented. The changes that have taken place in the terminology of pain and in the classification of pain syndromes, reflected in the new International Classification of Diseases of the 11th revision (ICD-11), are analyzed. New approaches to the stratification of OA, taking into account endo- and phenotyping, as well as new aspects in pain therapy associated with the molecular genetic mechanisms of SYSADOA are shown. According to the EULAR recommendations, there is indisputable evidence of the efficacy and safety of pharmaceutical CS, which is reflected in a meta-analysis (2019), a randomized placebo-controlled trial (2019), approved by the Russian Ministry of Health, and confirmed in Chondroguard's meta-analysis of clinical trials (2020). New approaches in the treatment of pain syndromes provide for parenteral administration of CS and GS according to an intermittent scheme. The search and development of new molecules comparable in efficacy to SYSADOA in the treatment of pain in OA and low back pain have led to the emergence in clinical practice of biologically active compositions, including undenatured type II collagen, the effectiveness of which is associated with a neuroimmune mechanism of action.

Keywords: osteoarthritis; lower back pain; SYSADOA; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen.

Contacts: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Sarvilina IV, Gromova OA, et al. Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):87–95.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-87-95

Опорно-двигательный аппарат (ОДА) представляет собой костно-мышечный анатомический комплекс, включающий соединенные между собой кости скелета, мышцы, сухожилия, суставы и др. Основные функциональные нарушения, наблюдающиеся при повреждении и заболеваниях ОДА, проявляются в первую очередь болевым синдромом в области суставов конечностей и позвоночника, нарушением опорно-локомоторных функций (стояние, ходьба, бег) с формированием асимметричности в распределении нагрузки на нижние конечности, ограничением амплитуды активных и пассивных движений (уменьшение степени свободы движений в суставах), нарушением координации движений.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах мира боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией. Боль изначально является жизненно важным защитным биологическим феноменом. Она сигнализирует о повреждении и рассматривается как опасность, при наличии патогенного фактора — побуждает к развитию защитных рефлексов или осмысленного защитного действия, помогает врачу в диагностике болезни. Она — стимулятор антистрессовой защитной реакции организма, активирующей системы поддержания гомеостатического равновесия в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды, включая нейроиммуноэндокринные сетевые взаимодействия. С 2020–2021 гг. [1] на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая сопровождается выраженной полиорганной патологией, в том числе поражением суставов [2], а также гипервоспалением [3], стали актуальны исследования молекулярного патогенеза боли и разработка новых режимов ее лечения.

Сегодня при лечении заболеваний ОДА используется мультимодальный подход с применением немедикаментозных (физиотерапия, ношение ортезов, контроль массы тела, лечебная физкультура) и медикаментозных средств. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто назначаемым при ОДА лекарственным средствам, но их применение связа-

но с высоким риском развития побочных эффектов. Вследствие этого представляется актуальным поиск дополнительных методов лечения, способных облегчить боль и обеспечить хорошую переносимость и безопасность терапии [4].

Что нового в определении, классификации и терапии болевых синдромов за последние 3 года?

Важным событием, произошедшим в 2020 г., является пересмотр определения термина «боль», впервые предложенного в 1979 г. Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP). Сегодня определение боли и примечания к нему единогласно приняты Советом IASP: «Боль — неприятное сенсорное и/или эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» (*“Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”*) [6]. Эксперты Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ) придерживаются следующего варианта перевода определения боли: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием» (2020) [7].

С 2022 г. в силу вступает новая Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11; версия 2021 г.; <https://icd11.ru>). Решение по МКБ-11 было принято на 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. В 2020 г. ВОЗ опубликовала предварительную версию МКБ-11. Страны обязали перейти на новую классификацию в течение 4 лет. Согласно действующей в настоящий момент МКБ-10 (версия 2019 г.; <https://mkb-10.com/>), боль в спине классифицируется в разделе «Дегенеративные заболевания позвоночника», класс M00–M99 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», точнее — «боль внизу спины» (M54.5). В МКБ-11 «Дорсопатия», как заболевание ОДА, будет классифицироваться в рубрике 15 — «Болезни кост-

но-мышечной системы и соединительной ткани», и при верификации диагноза врачу нужно будет найти соответствующий раздел и выбрать конкретное повреждение ОДА. К примеру, сколиоз будет находиться в разделе «структурные нарушения позвоночника, а «дегенерация межпозвоночного диска» — в разделе «дегенеративные состояния позвоночника». Такие абстрактные понятия, как «боль в пояснице или боль в позвоночнике», из новой классификации исключены.

Эволюция подходов к терапии болевых синдромов при остеоартрите (ОА) различной локализации в 2019–2020 гг. претерпела существенные изменения: утверждены новые клинические рекомендации международных профессиональных медицинских сообществ: Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [8], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [9, 10], Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [11], Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [12], Национального института надлежащей клинической практики (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [13].

В 2020–2021 гг. утверждены новые клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России: «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», разработанные Российской ассоциацией по остеопорозу [14], «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», разработанные Российской ассоциацией геронтологов и гериатров [15], клинические рекомендации по терапии ОА различной локализации: «Гонартроз» [16], разработанные Ассоциацией травматологов-ортопедов России (АТОР), Ассоциацией ревматологов России (АРР), и «Коксартроз», разработанные АТОР, АРР и Ассоциацией реабилитологов России [17].

В 2021 г. РОИБ были утверждены Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины», в которых дано определение боли в нижней части спины (БНЧС) [18]. БНЧС — это боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками. БНЧС расценивают как скелетно-мышечную (неспецифическую) боль, если не обнаруживаются повреждение спинномозгового корешка (радикулопатия) и поясничного стеноза, а также нет специфических причин боли (перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания). Наиболее частые анатомические источники скелетно-мышечной БНЧС: мышцы спины, их сухожилия и связки, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, межпозвоночный диск. Однако в большинстве случаев не удается точно установить источник боли при БНЧС. Остеохондроз представляет собой естественный процесс инволюции, ведущий к дегенерации структур позвоночника, он наблюдается в разной степени у всех людей, существенно нарастает с возрастом и не расценивается как причина скелетно-мышечной БНЧС.

К факторам риска развития скелетно-мышечной БНЧС относят тяжелый физический труд, частые наклоны туловища, подъем тяжестей, сидячий образ жизни, вибрационные воздействия. Большое значение имеет фактор часто повторяющейся, постоянной и даже незначительной травмы суставно-связочного аппарата и мышц при неловких движениях, подъеме тяжестей. Хронизация БНЧС связана не только со степенью поражения мышц, связок, фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, межпозвоночного диска, но и с психологическими и социальными факторами. В рамках этой проблемы, согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с БНЧС (2004), используют систему «красных» и «желтых флажков». «Красные флажки» позволяют установить причину или усомниться в доброкачественном (неспецифическом, первичном) характере боли, что требует дальнейшего обследования пациента. «Желтые флажки» позволяют уточнить факторы (психологические, поведенческие и др.), способствующие высокой вероятности перехода острой и подострой боли в спине в хроническую, что повышает риск развития стойкой инвалидизации.

В настоящее время в качестве первого шага терапии ОА рекомендуются препараты замедленного действия симптоматической терапии (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA), которые экспертами EULAR выделены в отдельную группу лекарственных препаратов. Международные эксперты ESCEO [12] относят к группе SYSADOA препараты фармацевтического качества: глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС), гиалуроновую кислоту для внутрисуставного (в/с) введения. Неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин не относятся к препаратам первого ряда, а их применение возможно только при неэффективности ГС, ХС и гиалуроновой кислоты [19].

В последние годы накапливаются данные о новых молекулах, применяемых в лечении ОА. Перспективным направлением терапии ОА в настоящее время считаются фармацевтические композиции, в состав которых включен коллаген II типа — основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, количество которого уменьшается на фоне заболевания [20, 21]. Для профилактики и лечения ОА применяется как денатурированный (или гидролизированный) коллагеновый пептид II типа, расщепленный до полипептидов, так и неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II; undenatured type II collagen, UC-II). Молекулярная масса гидролизата коллагена низкая (от 2 до 9 кДа), а НК-II характеризуется высокой молекулярной массой (300 кДа) [22]. НК-II является основной частью коллагеновых фибрилл в гиалиновом хряще суставов и также присутствует в пульпозном ядре межпозвоночного диска. НК-II применяется при ОА коленного сустава, ревматоидном артрите [23, 24].

Отношение к SYSADOA в медицинских профессиональных сообществах с точки зрения доказательной медицины

В настоящее время широко используется система оценки качества эффективности применяемого препарата, которая включает в себя такие понятия, как уровень достоверности доказательств (УДД) от 1 до 5, где максимальный уровень доказательств — 1 (систематические обзоры рандо-

мизированных клинических исследований, метаанализы) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, В, С, где А — сильная, В — условная, С — слабая рекомендация [18]. В таблице представлены рекомендации международных и национальных обществ по лечению ОА препаратами группы SYSADOA.

Новые подходы к стратификации ОА с учетом молекулярных механизмов боли

Фенотипы ОА можно определить как подтипы ОА, в основе которых лежат патобиологические механизмы и механизмы боли, а также связанные с ними структурные и функциональные изменения в суставе. Пациенты могут быть классифицированы по одному или нескольким фенотипам ОА, что имеет прогностическое значение в отношении будущих структурных изменений и/или клинического течения болезни, а также определяет потенциально эффективные терапевтические цели у больных с высоким риском прогрессирования заболевания [25].

Прогностическое фенотипирование — это идентификация подгрупп пациентов, которые с большей вероятностью в течение определенного периода времени достигнут определенного интересующего результата (например, прогрессирования заболевания, определяемого ухудшением структурных особенностей суставов и усилением боли). Прескриптивное фенотипирование направлено на определение подгрупп больных, которые с большей вероятностью ответят на конкретное вмешательство интересующим результатом (например, уменьшением боли или улучшением функции) [26].

Примером определения фенотипа болевого синдрома при хронической тазовой боли является классификация UPOINT, включающая шесть доменов (групп симптомов): мочевые, психосоциальные, органоспецифические, инфекционные, неврологические, мышечные, спастические [27].

Происходит ряд ранних молекулярных изменений в хондроцитах и окружающей их микросреде, которые составляют молекулярный эндотип ОА. Молекулярные эндотипы ОА — это подтипы заболеваний, которые определяются различными молекулярными механизмами и сигнальными путями развития. Разные клинические фенотипы ОА могут состоять из перекрывающихся молекулярных эндотипов, которые можно идентифицировать по наличию специфических клеток или молекул биомаркеров в крови либо синовиальной жидкости [28], определяющих прогрессирование боли и молекулярные изменения в тканях при раннем ОА, которые могут быть изучены с помощью технологических платформ для эпигеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и липидомики [29], а также для контроля изменений в секрете хондроцитов [30].

Молекулярно-генетические механизмы действия SYSADOA и новые аспекты в терапии боли

Сегодня во всем мире стали широко применяться методы молекулярной фармакологии, что позволило сформулировать молекулярно-фармакологическую концепцию механизма действия ХС и ГС при ОА. Авторы биоинформационного анализа генома и протеома человека выявили таргетные белки для действия ХС (рецепторы CD44, CD97, гиалуронидазы HYAL1, HYAL2, металлопротеиназы). ХС способствует снижению воспалительных процессов за счет торможения активации провоспалительного транскрипционного фактора — ядерного фактора κ B (NF- κ B), активность которого тесно связана с такими общеизвестными маркерами воспаления, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6 и С-реактивный белок, а также снижает интенсивность воспаления, боли, улучшает функцию суставов [31].

Хемоинформационный подход был применен к постгеномному анализу эффектов молекул ГС с оценкой вли-

Позиция международных и национальных обществ в отношении применения ХС и ГС в терапии ОА

The position of international and national societies regarding the use of CS and GS in the treatment of OA

Экспертные сообщества	Рекомендации	Сила рекомендации
ACR (2019) [8]	Фармацевтический ХС и ГС рекомендованы при ОА кисти	Условная рекомендация
EULAR (2019) [9, 10]	Фармацевтический ХС и ГС рекомендуются при ОА коленного сустава	УДД: 1, УУР: А
ESCEO (2020) [12]	Фармацевтический ХС и ГС рекомендованы при ОА коленного сустава. Рассматривается в качестве базисной терапии (шаг 1)	УДД: 1b, УУР: А
Клинические рекомендации Минздрава России (2020) [14]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы пациентам пожилого и старческого возраста с падениями	УДД: 1, УУР: А
Клинические рекомендации Минздрава России (2020) [15]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы при хронической боли пациентам пожилого и старческого возраста; пациентам старше 60 лет с болью в суставах и с противопоказаниями к НПВП, с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома	УДД: 1, УУР: А
Клинические рекомендации Минздрава России (2021) [16]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы при ОА коленного сустава	УДД: 2, УУР: В
Клинические рекомендации Минздрава России (2021) [17]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы при ОА тазобедренного сустава	УДД: 1, УУР: А

яния на транскрипцию генов (транскриптом), изменения активности белков (протеом) и активность молекулярных каскадов (реактом) [32]. Установлено синергическое действие ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. Отмечено, что ГС способствует снижению не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB, но и активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB. Комплексное противовоспалительное действие ГС, снижающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их эффекты в отношении клеток, является патогенетическим при лечении не только ОА, но и коморбидных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением и болью.

Установленные особенности действия молекулы ГС на транскриптом фибробластов важны для понимания как основного (хондропротекторного) действия ГС, так и для обоснования целесообразности использования ГС у пациентов, страдающих одновременно патологией ОДА и другими коморбидными заболеваниями (заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмии, цереброваскулярная патология, инфекционные заболевания, заболевания печени и почек и др.). Данные свойства ГС имеют большое клиническое значение, поскольку у большинства пациентов с ОА присутствуют различные коморбидные состояния, влияющие на течение патологического процесса в суставе и на возможности терапии [33].

В настоящее время в развитии воспаления и боли при ОДА большое внимание уделяется участию связанной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue, GALT), являющейся основным органом-мишенью для воздействия антигенов [34]. Толерантность при пероральном приеме, т. е. способность иммунной системы слизистой оболочки активно подавлять системный иммунный ответ на поступающие антигены, эффективно используется для терапии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [35]. После перорального введения эпителии НК-II взаимодействуют с GALT в двенадцатиперстной кишке и вызывают оральную толерантность к антигенам, а также снижают системную атаку Т-лимфоцитов на хрящ [36]. В экспериментальном исследовании на модели коллагенового артрита у мышей было показано, что НК-II при пероральном приеме подавляет связанную с ИЛ17 экспрессию активатора рецептора NF-κB RANKL CD4+ Т-клеток [37].

Данные исследования перспективны для оценки и прогнозирования успешности проводимой терапии, поскольку позволяют получить более полную информацию о механизмах действия лекарственных средств, более точно прогнозировать эффективность терапии и риск развития побочных эффектов.

Новые подходы в терапии

болевого синдрома при заболеваниях ОДА

Среди всех SYSADOA в качестве первого шага терапии ОА рекомендуются ХС и ГС, поскольку только для этих молекул имеются международные и российские доказательства клинических эффектов в виде метаанализов [38–41] и рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [42, 43].

Патогенетическое обоснование использования ХС и ГС при ОА заключается в подавлении каскада асептического воспаления вследствие ингибирования NF-κB, в том числе экспрессии матриксных металлопротеиназ, ИЛ1β и ИЛ8, циклооксигеназы-2, фактора некроза опухоли α (ФНОα). Кроме того, ХС и ГС способны снижать активацию свободных радикалов, которые участвуют в разрушении хряща и коллагена. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез глюкозаминогликанов и увеличивать продукцию синовиальной жидкости, можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и способствуют восстановлению структуры хрящевой ткани [44].

В соответствии с рекомендациями ESCEO, на старте терапии ОА следует в качестве первого шага рассматривать ХС и ГС фармацевтического качества с длительным применением и последующим добавлением топических НПВП, затем, при их неэффективности, назначаются пероральные НПВП [45]. Внутримышечное (в/м) введение фармацевтического ХС позволяет увеличить его биодоступность. Назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет. Согласно рекомендациям экспертов ESCEO (2019), следует применять ХС и ГС в качестве препаратов базисной терапии ОА, с первого шага и на всех последующих этапах. Эксперты ESCEO, ссылаясь на доказательства высокой биодоступности, неоднократно продемонстрированной клинической эффективности, настоятельно рекомендуют использовать при ОА ХС и ГС только фармацевтического качества; данные рекомендации не относятся к другим солям и разновидностям глюкозамина.

В ряде исследований продемонстрировано, что ХС обладает противовоспалительным действием [46], антирезорбтивной активностью [47], антиинфламэйджинг-эффектом (син. эффект, препятствующий формированию медленно развивающегося вялотекущего хронического воспаления, приводящего к старту возраст-ассоциированных заболеваний) [48]. Помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, ХС оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления ткани хряща. На территории Российской Федерации используется парентеральная форма ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) для в/м и в/с введения, эффективность которого подтверждена в собственном метаанализе [41].

Одним из новых подходов в терапии ОА при рецидивах хронической боли в суставах и спине является назначение ХС и ГС в/м в режиме чередования через день по интермиттирующей схеме [49], которая позволила добиться эффективного обезболивания у 91,4% пациентов при отсутствии существенных нежелательных явлений. Эффективность и безопасность парентеральной формы фармацевтического ХС (Хондрогард®) показаны при нейроиммунном поражении суставов у пациентов с ранним ОА коленных суставов с выраженным болевым синдромом в условиях Long-COVID: пациентам назначали парентеральную форму ХС (Хондрогард®) в следующем режиме: первые три инъекции — в/м через день в дозе 100 мг/сут и при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, — в/м через день 200 мг/сут, курсом 25 инъекций [50].

В 2021 г. экспертная группа представила первый мультисциплинарный Консенсус, в котором всесторонне проанализированы медико-социальные, клинические и фармакотерапевтические аспекты применения парентеральной формы ХС в терапии ОА [51]. В Консенсусе отмечено, что парентеральная форма ХС для в/м введения рекомендуется в качестве стартовой терапии на всех стадиях ОА (с ранних стадий заболевания и вплоть до этапов эндопротезирования), на этапах оказания реабилитационной медицинской помощи, в том числе у коморбидных пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и пр., и при наличии абсолютных и относительных противопоказаний к назначению НПВП.

Эффективность и безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты с ХС были продемонстрированы при лечении пациентов с хроническим циститом и выраженным болевым синдромом ($n=37$; средний возраст — $30,7 \pm 4,18$ года). Пациентам проводили инстилляции гиалуроновой кислоты и ХС еженедельно в течение 4 нед, а затем на 6, 8, 12 и 16-й неделе. Значимый отклик на терапию ($p < 0,001$) был установлен к 18-й неделе наблюдений по положительной динамике индекса интерстициального цистита (шкала О'Лири—Санта), опросника тазовой боли, визуальной аналоговой шкалы и по снижению частоты позывов к мочеиспусканию [52, 53].

В отношении изучения других перспективных молекул интерес представляют результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости НК-II в дозе 40 мг еже-

дневно в течение 4 мес [54]. Изучались альгофункциональные показатели у здоровых испытуемых ($n=27$), принимающих НК-II, в сравнении с группой плацебо ($n=28$). Показано статистически значимое увеличение времени до появления боли в коленных суставах при нагрузке и улучшение функции суставов у пациентов, принимавших НК-II, что указывает на потенциальную возможность использования его при ОА коленного сустава.

Заключение

Накопленный опыт терапии заболеваний ОДА, сопровождающихся болевым синдромом, позволил пересмотреть позиции в отношении терминологии боли, классификации заболеваний, выделить фено- и эндотипирование ОА и обновить терапевтические подходы к лечению ОА. Международные и российские эксперты единодушны в своем мнении в отношении целесообразности применения препаратов группы SYSADOA в терапии ОА. Благодаря высокому уровню доказательности (метаанализы, систематические обзоры рандомизированных клинических исследований) фармацевтические ХС и ГС являются препаратами первой линии среди препаратов группы SYSADOA и рекомендуются с ранних стадий ОА. Новые фармакоинформационные методы исследований в медицине позволяют более глубоко изучить молекулярные механизмы действия препаратов, что дает потенциальную возможность поиска и разработки новых перспективных молекул для улучшения терапевтических стратегий лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goglin S, Cho T. Clinical approach to neuroinflammation. *J Neurol Sci.* 2021 Dec 15;431:120048. doi: 10.1016/j.jns.2021.120048. Epub 2021 Nov 6.
- Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавируса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p. (In Russ.)].
- Schett G, Sticherling M, Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271-2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
- Yusuf E. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis. *Curr Treat Options Rheumatol.* 2016;2:111-25. doi: 10.1007/s40674-016-0042-y
- Бахтадзе МА, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ и др. Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при хронической неспецифической боли в шее и спине. *Российский журнал боли.* 2021;19(3):12-20. doi: 10.17116/pain20211903112 [Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Churyukanov MV, et al. Russian language version of the Central sensitization inventory: validity and reliability of the questionnaire for chronic nonspecific neck and back pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2021;19(3):12-20. doi: 10.17116/pain20211903112 (In Russ.)].
- Raja S, Carr D, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2021;161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ и др. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2020;18(4):5-7. doi: 10.17116/pain2020180415 [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, et al. New definition of pain by the international association for the study of pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2020 Sep 1;18(4):5-7. doi: 10.17116/pain2020180415 (In Russ.)].
- Kolasinski S, Neogi T, Hochberg M, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
- Kloppenburger M, Kroon F, Blanco F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826
- Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Bannuru R, Osani M, Vaysbrot E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
- Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- National Institute for Health and Care Excellence Clinical guideline. Osteoarthritis: care and management (CG177). Published: 12 February 2014, Last updated 11 December 2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg177

14. Клинические рекомендации Минздрава России «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Доступно по ссылке: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1030> (дата обращения 20.06.2022). [Falls in elderly and senile patients. Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2020. Available from: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1030> (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
15. Клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Доступно по ссылке: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1033> (дата обращения 20.06.2022). [Chronic pain in elderly and senile patients. Russian Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2020. Available from: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1033> (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
16. Клинические рекомендации Минздрава России «Гонартроз». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (дата обращения 20.06.2022). [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Gonarthrosis". 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
17. Клинические рекомендации Минздрава России «Коксартроз». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (дата обращения 20.06.2022). [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Coxarthrosis". 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
18. Амелин АВ, Ахмадеев ЛР, Ачкасов ЕВ и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины», 2021. Доступно по ссылке: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf (дата обращения 20.06.2022). [Amelin AV, Akhmadeyev LR, Achkasov EV, et al. Clinical guidelines "Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back", 2021. Available from: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
19. Шавловская ОА. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиции доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):30-7. doi: 10.17116/jnevro202212203130 [Shavlovskaya OA. SYSADOA place in degenerative-dystrophic joints diseases treatment of neurological practice from the standpoint of evidence-based medicine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(3):30-7. doi: 10.17116/jnevro202212203130 (In Russ.)].
20. Lugo J, Saiyed Z, Lane N. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8
21. Garcia-Coronado J, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana R, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5
22. Harris R, Fonseca F, Sharp M, Ottinger C. Functional characterization of undenatured type II collagen supplements: Are they interchangeable? *J Diet Suppl*. 2021 Jun 1;1-16. doi: 10.1080/19390211.2021.1931621. Online ahead of print.
23. Selistre L, Goncalves G, Vasilceac F. The relationship between urinary C-Telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*. 2021;25(1):62-9. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.02.002
24. Sahin K, Kucuk O, Orhan C. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3
25. Van Spil W, Kubassovab O, Boesenb M, et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:41-8. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.037
26. Jameson J, Longo D. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2229-34. doi: 10.1056/NEJMs1503104
27. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis / painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol*. 2009;182(1):155-60. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.122
28. Сарвилина ИВ, Шавловская ОА, Громова ОА и др. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(3):379-405. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105 [Sarvilina IV, Shavlovskaya OA, Gromova OA, et al. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepi-*
- demirologiya*. 2021;14(3):379-405. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105 (In Russ.)].
29. Steinberg J, Ritchie G, Roumeliotis T, et al. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis. *Sci Rep*. 2017;7(1):8935. doi: 10.1038/s41598-017-09335-6
30. Sanchez C, Bay-Jensen A, Pap T, et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory biomarkers of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Aug;25(8):1199-209. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.797. Epub 2017 Feb 20.
31. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. *Современная ревматология*. 2021;15(1):136-43. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-136-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Standardised forms of chondroitin sulfate as a pathogenetic treatment of osteoarthritis in the context of post-genomic studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):136-43. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-136-143 (In Russ.)].
32. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136 (In Russ.)].
33. Торшин ИЮ, Громова ОА, Наумов АВ, Лила АМ. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. *РМЖ*. 2019;1(1):2-9. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38165260> [Torshin IYu, Gromova OA, Naumov AV, Lila AM. Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. *RMJ*. 2019;1(1):2-9. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38165260> (In Russ.)].
34. Weiner H, da Cunha A, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011 May;241(1):241-59. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x
35. Kraus T, Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Nov;21(6):692-6. doi: 10.1097/01.mog.0000182862.88798.28

36. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: A mechanistic exploration. *Int J Clin Pharm Res*. 2002;22:101-10.
37. Ju J, Cho M, Jhun J, et al. Oral administration of type-II collagen suppresses IL-17-associated RANKL expression of CD4+ T cells in collagen-induced arthritis. *Immunol Lett*. 2008 Apr 15;117(1):16-25. doi: 10.1016/j.imlet.2007.09.011. Epub 2007 Oct 22.
38. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w
39. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5
40. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413-28. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2
41. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ 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/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)].
42. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом. Доступно по ссылке: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinetreatment-neuropathic-pain> [Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondroguard®, solution for intramuscular injection 100 mg/ml (CJSC PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis. Available from: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinetreatment-neuropathic-pain> (In Russ.)].
43. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: № КИ/0113-1 «Рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Сустегард Артро, раствор для внутримышечного у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах». Доступно по ссылке: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinetreatment-neuropathic-pain> [Identification number of the CT protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: No. KI / 0113-1 "Randomized, blind, multicenter, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of Sustagard Arthro, an intramuscular solution in patients with osteoarthritis of the knee joint (gonarthrosis) in parallel groups". Available from: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinetreatment-neuropathic-pain> (In Russ.)].
44. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:969012. doi: 10.1155/2011/969012
45. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 (In Russ.)].
46. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(4):255-66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266 [Sarvilina IV, Galustyan AN, Hadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2019;12(4):255-66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266 (In Russ.)].
47. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокинные эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. A antiresorptivecytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].
48. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 (In Russ.)].
49. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО, Прокофьева ЮС. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ*. 2018;4(2):47-54. [Naumov AV, Sharov MN, Khovasova NO, Prokofyeva YuS. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMJ*. 2018;4(2):47-54 (In Russ.)].
50. Сарвилина ИВ, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID. *Современная ревматология*. 2022;16(3):67-74. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74 [Sarvilina IV, Dydykina IS, Lila AM. Current Possibilities of Pharmacological Correction of Neuroimmune Joint Damage in Patients with Osteoarthritis of the Knee in Long COVID Conditions. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):67-74. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74 (In Russ.)].
51. Лиля АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный Консенсус. *РМЖ*. 2021;(6):68-74. [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary Consensus. *RMJ*. 2021;29(6):68-74 (In Russ.)].
52. Sherif H, Sebay A, Kandeel W, et al. Safety and efficacy of Intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turk J Urol*. 2018 Nov 21;45(4):296-301. doi: 10.5152/tud.2018.63600

53. Максимова МЮ, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Синдром хронической боли в области малого таза у женщин: диагностические и терапевтические аспекты. *Урология*. 2020;6:156-61. doi: 10.18565/urology.2020.6.156-161

[Maksimova MYu, Sharov MN, Zaytsev AV, et al. Chronic pelvic pain syndrome in women: diagnostic and therapeutic aspects. *Urologiya*. 2020;6:156-61. doi: 10.18565/urology.2020.6.156-161 (In Russ.)].

54. Lugo J, Saiyed Z, Lau F, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10:48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2022/17.07.2022/19.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Шаров М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Шавловский Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>