

Место и роль болезнь-модифицирующей терапии и адъювантной поддержки в комплексной терапии хронической неспецифической боли в нижней части спины. Резолюция мультидисциплинарного совета экспертов

СОСТАВ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ: Д.М.Н., ПРОФ. Л.И. АЛЕКСЕЕВА^{1,2}, Д.М.Н., ПРОФ. А.Е. БАРУЛИН³, К.М.Н. М.А. БАХТАДЗЕ^{4,5}, К.М.Н. О.С. ДАВЫДОВ⁴, Д.М.Н., ПРОФ. Ф.И. ДЕВЛИКАМОВА⁶, Д.М.Н., ПРОФ. П.П. КАЛИНСКИЙ⁷, Д.М.Н., ПРОФ. М.А. КУКУШКИН⁴, Д.М.Н., ПРОФ. О.В. КУРУШИНА³, Д.М.Н., ПРОФ. Т.Б. МИНАСОВ⁸, Д.М.Н. И.В. САРВИЛИНА⁹, К.М.Н., ДОЦЕНТ М.В. ЧУРЮКАНОВ^{10,11}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия;

⁹Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁰ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель консенсуса мультидисциплинарного экспертного совета — определение места и роли болезнь-модифицирующей и вспомогательной терапии остеоартрита фасеточных суставов у пациентов с неспецифической болью в спине. Проведена актуализация ключевых вопросов по ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине с учетом ее эпидемиологии, новых данных о факторах риска и молекулярном патогенезе, современных международных и российских клинических рекомендаций и алгоритмов по ведению пациентов с болью в нижней части спины, анализа фармакологии и данных доказательной медицины об эффективности и безопасности применения болезнь-модифицирующих течение остеоартрита препаратов (disease-modifying osteoarthritis drugs — DMOADs) у этих пациентов. Советом экспертов представлен оптимизированный алгоритм ведения данных пациентов с использованием курсов терапии парентеральной формой препарата высокоочищенного хондроитина сульфата Хондрогард (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), глюкозамина сульфата (Сустагард Артро и Сустагард, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), а также с использованием нутритивной поддержки фармаконутрицевтиком Хондрогард ТРИО (БАД) и комбинированными нутрицевтиками, включающими витамин D₃ (холекальциферол) и К₂ (менахинон). В резолюции консенсуса отмечена необходимость обсуждения вопроса включения активных соединений DMOADs и вспомогательной терапии в клинические рекомендации по ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины с целью ее эффективного и безопасного контроля и профилактики.

Ключевые слова: хроническая боль в нижней части спины, фасеточный синдром, дегенерация межпозвонкового диска, болезнь-модифицирующая терапия, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа, холекальциферол, менахинон.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеева Л.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>; e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Барулин А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>; e-mail: barulin23@mail.ru

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>; e-mail: roibmail@gmail.com

Давыдов О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>; e-mail: roibmail@gmail.com

Девликамова Ф.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Калинский П.П. — <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>; e-mail: Kalinsky59@mail.ru

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>; e-mail: roibmail@gmail.com

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>; e-mail: ovkurushina@mail.ru

Минасов Т.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>; e-mail: m004@yandex.ru

Сарвилина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; e-mail: isarvilina@mail.ru

Чурюканов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>; e-mail: mchurukanov@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Чурюканов Максим Валерьевич — e-mail: mchurukanov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Алексеева Л.И., Барулин А.Е., Бахтадзе М.А., Давыдов О.С., Девликамова Ф.И., Калинин П.П., Кукушкин М.Л., Курушина О.В., Минасов Т.Б., Сарвилина И.В., Чурюканов М.В. Место и роль болезнь-модифицирующей терапии и адьювантной поддержки в комплексной терапии хронической неспецифической боли в нижней части спины. Резолюция мультидисциплинарного совета экспертов. *Российский журнал боли*. 2024;22(3):108–116. <https://doi.org/10.17116/pain202422031108>

Disease-modifying therapy and adjuvant support in complex therapy of chronic non-specific low back pain. Resolution of the Multidisciplinary Board of Experts

COMPOSITION OF THE MULTIDISCIPLINARY BOARD OF EXPERTS: GRAND PHD, PROF. L.I. ALEKSEEVA^{1, 2}, GRAND PHD, PROF. A.E. BARULIN³, PHD M.A. BAKHTADZE^{4, 5}, PHD O.S. DAVYDOV⁴, GRAND PHD, PROF. F.I. DEVLIKAMOVA⁶, GRAND PHD, PROF. P.P. KALINSKY⁷, GRAND PHD, PROF. M.L. KUKUSHKIN⁴, GRAND PHD, PROF. O.V. KURUSHINA³, GRAND PHD, PROF. T.B. MINASOV⁸, GRAND PHD I.V. SARVILINA⁹, PHD, ASSOС. PROF. M.V. CHURYUKANOV^{10, 11}

¹Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁴Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

⁷Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

⁸Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia;

⁹Medical Center «Novomedicine», Rostov-on-Don, Russia;

¹⁰Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹¹Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the multidisciplinary expert panel consensus was to determine the place and role of disease-modifying and adjuvant therapy for osteoarthritis of the facet joints in patients with nonspecific back pain. Key issues in the management of patients with chronic nonspecific back pain were updated, taking into account its epidemiology, new data about risk factors and molecular pathogenesis, modern international and Russian clinical recommendations and algorithms for the management of patients with low back pain, analysis of pharmacology and evidence-based data medicine about the effectiveness and safety of the use of disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) in these patients. The Council of Experts presents an optimized algorithm for managing these patients using courses of therapy with the parenteral form of the drug highly purified chondroitin sulfate Chondroguard (Pharmaceutical company «Sotex» CJSC, Russia), glucosamine sulfate (Sustagard Arthro and Sustagard, Pharmaceutical company «Sotex» CJSC, Russia), and also with the use of nutritional support of pharmaconutraceuticals «Chondroguard TRIO» (dietary supplement) and with combined nutraceuticals, including vitamins D₃ (cholecalciferol) and K₂ (menaquinone). The consensus resolution noted the need to discuss the inclusion of active DMOADs compounds and adjuvant therapy for osteoarthritis in clinical guidelines for the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain for the purpose of its effective and safe control and prevention.

Keywords: chronic low back pain, facet syndrome, intervertebral disc degeneration, disease-modifying therapy, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen, cholecalciferol, menaquinone.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alekseeva L.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>; e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Barulin A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>; e-mail: barulin23@mail.ru

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>; e-mail: roibmail@gmail.com

Davydov O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>; e-mail: roibmail@gmail.com

Devlikamova F.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Kalinsky P.P. — <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>; e-mail: Kalinsky59@mail.ru

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>; e-mail: roibmail@gmail.com

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>; e-mail: ovkurushina@mail.ru

Minasov T.B. — <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>; e-mail: m004@yandex.ru

Sarvilina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; e-mail: isarvilina@mail.ru

Churyukanov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>; e-mail: mchurukanov@gmail.com

Corresponding author: Churyukanov M.V. — e-mail: mchurukanov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Alekseeva LI, Barulin AE, Bakhtadze MA, Davydov OS, Devlikamova FI, Kalinsky PP, Kukushkin ML, Kurushina OV, Minasov TB, Sarvilina IV, Churyukanov MV. Disease-modifying therapy and adjuvant support in complex therapy of chronic non-specific low back pain. Resolution of the Multidisciplinary Board of Experts. *Journal of Pain*. 2024;22(3):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain202422031108>

Цель консенсуса мультидисциплинарного экспертного совета — определить место и роль болезнь-модифицирующей (disease-modifying osteoarthritis drugs — DMOADs) и вспомогательной терапии остеоартрита (ОА) фасеточных суставов в лечении пациентов с хронической неспецифической болью в спине, предложить оптимизированный алгоритм ведения данных пациентов с использованием курсов терапии парентеральной формой препарата высокоочищенного хондроитина сульфата Хондрогард (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), препаратов глюкозамина сульфата (Сустагард Артро и Сустагард, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), а также нутритивной поддержки фармаконутрицевтиком Хондрогард ТРИО (БАД) и комбинированными нутрицевтиками, включающими витамины D₃ (холекальциферол) и K₂ (менахинон). В резолюции отмечена необходимость обсуждения вопроса включения активных соединений DMOADs и вспомогательной терапии ОА фасеточных суставов в клинические рекомендации по ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины (БНЧС) с целью ее эффективного и безопасного контроля и профилактики.

БНЧС является распространенным симптомом [1], которым страдают около 40% населения во всем мире [2], и значительным бременем для общества и национальных систем здравоохранения [3]. В мире 632 млн человек страдают БНЧС [4]. Распространенность БНЧС в течение жизни находится в диапазоне 70—85%, это позволяет предположить, что большинство людей будут страдать от этого заболевания в какой-то момент своей жизни [5]. Исследования оценивают годовую частоту встречаемости БНЧС в 15—45% [5].

Дегенеративные изменения позвоночника являются одним из факторов развития хронической БНЧС (ХБНЧС) — устойчивой или повторяющейся боли, испытываемой на протяжении более 3 мес, которую не всегда можно объяснить основным заболеванием или структурным повреждением [4]. Диагностика и лечение этой боли представляют собой трудную задачу для врачей, прежде всего первичного звена, из-за неясной этиологии и большого количества вмешательств с крайне невысокой эффективностью [6].

При обследовании пациента следует учитывать возможность наличия одной из трех потенциальных причин БНЧС: 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль; 2) серьезная патология (перелом, опухоль, инфекция, спондилоартрит и др.); 3) дискогенная радикулопатия [7—9]. Эпидемиологические исследования, изучавшие структуру причин БНЧС, позволили установить: 80—85% болевых синдромов связаны с неспецифической болью в спине, 10—15% — с радикулопатиями, 1—5% — со специфическими болями в спине, обусловленными серьезной патологией [10]. Наиболее часто (90—95% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая боль, которая может быть вызвана поражением межпозвоночного диска (МПД), фасеточного сустава (ФС), крестцово-подвздошного сочленения, мышц и связок [8, 9].

В многочисленных работах имеется указание на фасеточный синдром как причину неспецифической БНЧС. Остеоартрит фасеточных суставов (ОА ФС) позвонков [11, 12] может регистрироваться как при наличии БНЧС, так и без нее [13]. Некоторые данные, подтверждающие связь между ОА позвоночника и БНЧС, получены в ранних исследованиях, которые показали уменьше-

ние болей в спине после внутрисуставных или околоуставных инъекций [14—16]. Однако очевидно, что не у всех пациентов с БНЧС наблюдаются симптомы, которые коррелируют с тяжестью полученных при визуализации рентгенологических изменений, характерных для остеоартрита [11]. Фасеточный болевой синдром (*англ.* facet syndrome, фасет-синдром) представляет собой комплекс изменений в позвоночном сегменте, обусловленных синовиитом, сегментарной нестабильностью и дегенеративным артритом. Термин «фасеточный синдром» и первые описания его клинической картины были представлены в работе R. Ghorrmley и соавт. [17, 18]. Поражение ФС является причиной болевого синдрома: на поясничном уровне — в 30—60% случаев, на шейном уровне — в 49—60%, на грудном уровне — в 42—48% [19]. Факторы развития патологии ФС: микротравматизация и макротравматизация, усиление нагрузки на суставы при дегенерации диска, воспалительное поражение в виде артрита, похожего на поражение других периферических синовиальных суставов, а к возможным механизмам возникновения боли при фасеточном синдроме относятся: растяжение капсулы сустава, ущемление складок синовиальной оболочки (менискоидов) между суставными поверхностями, воспаление внутри сустава, включение паравerteбральных мышц с развитием миофасциального синдрома [20]. С анатомической точки зрения поясничный ФС — единственный синовиальный сустав позвоночника, в котором развивается патологический дегенеративный процесс, сходный с периферическими суставами, затрагивающий суставной хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, капсулу сустава и околоуставные мягкие ткани. ОА поясничных ФС является наиболее частой формой фасетогенной БНЧС [21]. Повышенная резорбция и ремоделирование субхондральной кости были обнаружены при ОА поясничных ФС [22—24]. Воспаление или травма поясничных ФС вызывают боль через синовиальные нервные волокна, не обязательно вызывая повреждение суставной капсулы. Повышенные уровни воспалительных и ангиогенных факторов играют важную роль в прогрессировании фасетогенной БНЧС и служат связующим звеном между дегенерацией ФС и неврологической стимуляцией афферентных болевых волокон [25]. Провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1 β , фактор некроза опухоли α и ИЛ-6) при дегенерации поясничных ФС имеют отношение к развитию боли при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника [26].

Дальнейший дегенеративный процесс можно обнаружить в позвоночнике в виде дегенерации МПД (межпозвонковая дегенерация). Недавнее исследование гомозиготных близнецов продемонстрировало, что наличие дегенерации поясничных МПД при магнитно-резонансной томографии (МРТ) является основным определяющим признаком пациентов с БНЧС [27]. Хотя до сих пор не совсем ясны взаимоотношения дегенерации МПД и ОА ФС [24]: являются ли эти два процесса независимыми друг от друга или это разные этапы развития одного и того же патологического процесса.

К факторам и ключевым участникам, способствующим дегенерации МПД, сегодня относят нарушение работы основных механизмов: это клеточный метаболический стресс; нарушение биомеханики позвоночника, эрозии ФС, снижение высоты МПД, мышечная атрофия, потеря мобильности; свободнорадикальное окис-

ление с активацией оксидативного стресса и нарушением сигнализации в клетках, патобиохимические пути митоген-активируемой протеинкиназы и ядерного фактора κ B, конечные продукты гликирования; повреждение ДНК (мутации, полиморфизмы, эпигенетические модификации) — генотоксический стресс, гиперосмолярность; клеточное старение — стресс-индуцированное преждевременное старение, матриксные металлопротеиназы (ММП), провоспалительные цитокины; дегенерация пульпозного ядра и фиброзного кольца — дегидратация, протеолиз, дисфункция экстрацеллюлярного матрикса (потеря и фрагментация агрекана, включающего хондроитина сульфат, увеличение с возрастом кератан-сульфата), изменение распределения и типа коллагена (коллаген I типа в пульпозном ядре) с разрушением коллагена, катаболическая активность (активация и ингибирование ферментов — ММП, ADAMTS, ингибиторов тканевых матриксных протеаз), апоптоз [28].

Сегодня представлены современные международные и российские клинические рекомендации и алгоритмы по ведению пациентов с БНЧС [4, 29—33]. Классический подход предполагает, что при острой неспецифической БНЧС необходимо убедить пациента в хорошем прогнозе, отсутствии необходимости в проведении рентгенографии, компьютерной томографии или МРТ позвоночника, доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, необходимости сохранения активного образа жизни и при возможности продолжения работы, социальной и бытовой деятельности. В качестве лекарственных средств наиболее часто используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и миорелаксанты [34—36]. При хронической неспецифической БНЧС наиболее эффективен мультидисциплинарный подход, который включает образовательную программу, кинезиотерапию, когнитивно-поведенческую терапию и лекарственную терапию [35, 36—38]. Нет доказательств того, что установление точной причины неспецифической БНЧС ускоряет процесс восстановления, однако выявление конкретного источника боли способствует индивидуальному подходу к ведению пациента, например позволяет вводить анестетики или стероиды в ФС и крестцово-подвздошное сочленение, а также проводить радиочастотную денервацию этих суставов [39]. В настоящее время обсуждается возможность лечения ОА ФС по существующим алгоритмам ведения больных ОА [33].

Особое значение приобретает БНЧС у пациентов с сопутствующей патологией и пациентов пожилого возраста. Для многих пожилых людей БНЧС является особенно обременительной, поскольку ограничивает их мобильность и, следовательно, способность участвовать в жизни общества, что приводит к серьезным социально-психологическим последствиям. У людей пожилого возраста БНЧС ассоциируется со значительным количеством сопутствующих заболеваний и более высокой смертностью, тесно связана со снижением качества жизни, поэтому рассматривается применение безопасных препаратов и адъювантных средств, обладающих симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим эффектами, в настоящее время с учетом имеющейся доказательной базы ряд российских и международных источников выделяют такие препараты в группу болезнь-модифицирующих ОА препаратов.

Препараты, которые могут быть отнесены к группе болезнь-модифицирующих ОА препаратов (disease-modifying osteoarthritis drugs — DMOADs), модифицируют течение ОА, включая ОА суставов позвоночника, — это фармацевтические препараты и нутрицевтики, нацеленные на один или несколько основных патологических процессов заболевания, благодаря чему снижается тяжесть и/или частота симптомов и задерживается или предотвращается прогрессирование заболевания [40—47].

Лекарственные препараты высокоочищенного хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и нутрицевтики (неденатурированный коллаген II типа, холекальциферол, менахинон): данные доказательной медицины и опыта клинического применения при БНЧС

Клинические и экспериментальные исследования препаратов из группы потенциальных DMOADs, к которым относятся в том числе хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), показали, что их применение является патогенетически оправданным, связанным с влиянием на дегенеративные процессы в ФС [48, 49].

Наиболее изучен ХС высокой степени очистки, эффективность которого, в том числе при БНЧС, доказана в клинических исследованиях и систематических обзорах [50—54].

Как показали зарубежные и российские метаанализы, ХС, являющийся действующим веществом препарата Хондрогард, оказывает умеренное воздействие на боль и эффективно действует на функциональную активность в суставе при ОА при уровне доказательности 1А в отношении симптом-модифицирующего эффекта у пациентов с ОА [51, 55]. ХС характеризуется структурно-модифицирующими эффектами на уровне суставного хряща при разных фенотипах ОА (посттравматическом, воспалительном, развивающемся на фоне сахарного диабета 2-го типа), ограничивая его дегенерацию и воспаление, в том числе блокируя неоваскуляризацию [56—60].

Экспериментальное исследование по оценке эффективности введения ХС и ГС внутрь МПД при БНЧС дискотического генеза [61] показало их эффективность у 57% пациентов, на фоне применения ГС и ХС отмечено уменьшение размеров грыжи МПД [61]. Учитывая единство патогенеза дегенеративно-дистрофических процессов при ОА суставов позвоночника и крупных суставов, для терапии неспецифической ХБНЧС применяют разные лекарственные формы ХС. А.Е. Барулин и О.В. Курушина в пилотном экспериментальном исследовании показали эффективность применения ХС в составе препарата Хондрогард в комплексной терапии болевых синдромов в области спины у пациентов в возрасте 35—55 лет, получавших традиционную лекарственную терапию. Авторы отметили снижение выраженности болевого синдрома на 3—4-е сутки лечения, увеличение подвижности пораженных суставов к 9—10-му дню при введении ХС [62].

В наблюдательном исследовании сравнили эффективность перорального применения ГС (препарата Сустегард Артро) и НПВС по их влиянию на степень выраженности БНЧС. Клиническая эффективность ГС при минимальном курсе 6 нед была сопоставима с коротким курсом назначения НПВС (пероральных и инъекционных форм) на основании сравнения оценки эффективности терапии

по 5-балльной шкале врачом и пациентом, далее для поддержания эффекта терапия препаратом Сустагард Артро (порошок) продолжалась до 12 нед с очень хорошей переносимостью, не было отмечено нежелательных явлений, колебания уровня глюкозы сохранялись пределах нормальных значений [63].

Симптоматический эффект от применения ХС и ГС развивается через 8–12 нед после начала приема, структурно-модифицирующий эффект — при продолжительности лечения не менее 2 лет. Для ХС и ГС характерен эффект последствия, продолжающийся в течение 2–4 мес после прекращения лечения [64].

Самый распространенный компонент суставного хряща — коллаген, и его производные могут рассматриваться как потенциальные DMOADs [41]. В последнее время фармаконутрицевтик неденатурированный коллаген II типа (НК-II) применяется для нутритивной поддержки у пациентов с ОА и факторами риска его возникновения [65, 66].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в параллельных группах (Япония) проведена оценка эффективности и безопасности 12-недельного курса приема НК-II у пациентов без ОА, но имевших болевой синдром (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) ≤ 50 мм) либо дискомфорт в коленных суставах или нижней части спины (БНЧС). Обследуемые были рандомизированы в две группы: пациенты 1-й группы ($n=30$; $62,31 \pm 1,70$ года; 9 мужчин) принимали НК-II (3,2 мг/сут), пациенты 2-й группы ($n=28$; $61,68 \pm 0,45$ года; 7 мужчин) — плацебо. Для оценки эффективности терапии использованы японская шкала ОА коленного сустава (Japan Knee Osteoarthritis Measure — JКОМ), японский опросник БНЧС (Japan Low Back Pain Evaluation Questionnaire — JLEQ), ВАШ-дискомфорт в коленном суставе и нижней части спины (тесты «ходьба на 10 м», «подъем по лестнице»). Шкала JLEQ включает суммарную оценку по четырем критериям: выраженность БНЧС по ВАШ; БНЧС, вызванные повседневной деятельностью; проблемы вследствие БНЧС; здоровье и психологическое состояние. По шкале JLEQ выраженность БНЧС уменьшилась с 0-го дня к 12 нед с $38,7 \pm 2,8$ до $28,1 \pm 4,0$ соответственно; общий суммарный балл JLEQ составил $29,0 \pm 3,1$ и $18,1 \pm 2,5$ соответственно. Авторы заключили, что НК-II безопасен и эффективен при БНЧС и боли в коленных суставах, его применение способствует увеличению подвижности суставов [67].

Анализируя взаимодействие механизмов боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника, систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований показали связь между дефицитом витамина D₃ и БНЧС у женщин и мужчин в когортах со средним возрастом <60 и >60 лет, особенно у женщин, в исследованиях, в которых использовалось пороговое значение для дефицита витамина D₃ <20 и <12 нг/мл [68].

В проведенном в 2020 г. систематическом компьютерном анализе 21 300 публикаций оценивали противовоспалительные эффекты витамина D₃. Установлено, что витамин D₃, модулируя активность Т-лимфоцитов, тучных и антигенпрезентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного ответа, повышая уровни противовоспалительного ИЛ-10, снижая уровни иммуноглобулина Е (IgE), цитокинов-аларминов, ИЛ-17, гистамина и лейкотриенов. Таким образом, витамин D₃ важен для реализации противовоспалительного эффекта и компенсации хронических коморбидных патологий — цере-

броваскулярной, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек, нарушений иммунитета, онкологических заболеваний и др., особенно у пожилых [69].

Витамин K₂ (МК-7) стимулирует остеобласты и ингибирует остеокласты, что приводит к анаболическому влиянию на кальцификацию костей [70]. Также известно, что риск наличия хотя бы одного перелома уменьшается на 25% при ежедневном применении 800 МЕ витамина D₃, 45 мкг витамина K₂ и 1200 мг кальция [71]. В систематическом обзоре (уровень доказательств I [LOE=A]) показано, что витамин K₂ предотвращает переломы позвонков на 60%, переломы бедра на 77%, внепозвоночные переломы у 81% пациентов из Японии [72] и, таким образом, конкурирует с традиционной терапией бисфосфонатами.

Оказывая множественное воздействие на суставной хрящ и субхондральную кость, витамин K₂ может модулировать патогенез ОА. В одном из исследований показано распределение витамина K₂ в биообразцах костей, взятых у пациентов с ОА при тотальном эндопротезировании коленного сустава. В исследование вошли 53 пациента в возрасте от 33 до 90 лет (средний — 73 ± 8 лет) с ОА коленного сустава (всего 58 коленных суставов), которым было проведено его тотальное эндопротезирование. Концентрация витамина K₂ в губчатых субхондральных областях бедренных и большеберцовых костей измерялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором. У пациентов с прогрессирующим ОА уровень витамина K₂ в медиальных мышечках бедренной и большеберцовой костей был статистически значимо ниже ($p < 0,0001$), тогда как в латеральных мышечках с менее прогрессирующим ОА уровень витамина K₂ был статистически значимо выше ($p < 0,0001$). Данное исследование продемонстрировало, что уровень витамина K₂ в костях является значимым прогностическим показателем у пациентов с ОА. Авторы пришли к заключению о том, что витамин K₂ влияет на регенерацию субхондральной кости при ОА коленного сустава [73].

Добавки витамина D₃, кальция и витамина K₂ уменьшают концентрацию остеокальцина с невысоким уровнем карбоксилирования и улучшают работу поясничного отдела позвоночника и минеральную плотность кости [74].

Таким образом, применение средств из группы DMOADs (ХС и ГС) с целью базовой терапии неспецифической БНЧС, а также комбинированных фармаконутрицевтиков, содержащих НК-II и витамины D₃ и K₂, с целью вспомогательной коррекции хондропластических и остеопластических компонентов дегенеративно-дистрофических процессов при заболеваниях позвоночника, сопровождающихся болевым синдромом, патогенетически обоснованно и учитывает данные доказательной медицины (пилотных, рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов).

Резолюция

— Лечение неспецифической хронической боли в нижней части спины должно быть персонализированным и комплексным и включать немедикаментозные методы и применение фармакологических средств.

Одной из причин развития неспецифической хронической боли в нижней части спины является остеоартрит фасеточных суставов, поэтому при выявлении данной па-

тологии с помощью клинических тестов и инструментальной визуализации, особенно при сопутствующем остеоартрите коленных и/или тазобедренных суставов, рекомендуется применение продуктов, которые могут быть отнесены к болезням-модифицирующим средствам для лечения остеоартрита (DMOADs).

— Ряд клинических исследований демонстрирует снижение интенсивности боли и улучшение функции у пациентов с неспецифической хронической болью в нижней части спины при проведении комплексной терапии, включающей средства, которые могут рассматриваться как DMOADs.

— Дополнительной возможностью ведения пациентов с неспецифической хронической болью в нижней части спины является применение нутрицевтиков, в том числе биологически активных добавок, таких как комбинация глюкозамина, хондроитина и перорального нативного коллагена.

— Важным преимуществом ряда препаратов, которые могут рассматриваться как DMOADs, и биологически активных добавок как компонентов комплексной терапии неспецифической хронической боли в нижней части спины являются низкий риск серьезных нежелательных явлений и позитивное влияние на коморбидную патологию (метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет 2-го типа).

— Комбинированный фармаконутрицевтик Хондрогард ТРИО содержит компоненты (хондроитина сульфат 1200 мг, глюкозамина сульфат 1500 мг, неденатурированный коллаген II типа 40 мг), которые являются потенциальными DMOADs, и эффективность и безопасность применения которых при скелетно-мышеч-

ной боли доказаны в интервенционных и обсервационных исследованиях, а также в систематических обзорах и метаанализах.

— Комбинированный фармаконутрицевтик Хондрогард КВАДРО (БАД) содержит компоненты (в 1 таблетке: хондроитина сульфата 300 мг, глюкозамина сульфата 375 мг, витамина D₃ (холекальциферола) 0,00375 мг = 150 МЕ, витамина K₂ (менахинона) 90 мкг), эффективность и безопасность применения которых при скелетно-мышечной боли доказаны в интервенционных и обсервационных исследованиях, а также в систематических обзорах и метаанализах.

Таким образом, представленные в настоящей резолюции мультидисциплинарного экспертного совета результаты доклинических и клинических исследований активных компонентов лекарственных препаратов Хондрогард и Сустагард Артро в парентеральной форме, Сустагард порошок в пероральной форме, а также компонентов комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард ТРИО в форме порошка-саше для перорального приема и комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард КВАДРО в форме таблеток для перорального приема, описанные в научной литературе, позволяют заключить, что указанные лекарственные препараты безопасны и могут быть эффективны в комплексной терапии неспецифической хронической боли в нижней части спины, и применение указанных фармаконутрицевтиков в качестве нутритивной поддержки пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины целесообразно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 June 09;391(10137):2356–2367. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29573870. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, Croft P; Lancet Low Back Pain Series Working Group. Low back pain: a call for action. *Lancet*. 2018 June 09;391(10137):2384–2388. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29573871. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4)
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389:736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9)
- Руководство ВОЗ по безоперационному лечению хронической первичной боли в нижней части спины у взрослых на уровне первичного и общинного звена здравоохранения: краткий обзор. Всемирная организация здравоохранения, 2024 г. <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/neinfekzionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/4018.html>. Дата обращения 17.07.2024. *WHO guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settings: executive summary*. World Health Organization, 2024. (In Russ.). Available at: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/neinfekzionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/4018.html>. Accessed: 17.07.2024
- Andersson G. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9178):581–585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01312-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01312-4)
- Wilkens P, Scheel I, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of Glucosamine on Pain-Related Disability in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;304(1):45–52. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.893>
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. Москва; 2010;368. Podchufarova EV, Yakhno NN. *Backache*. Moscow; 2010;368. (In Russ.).
- Bardin L, King P, Maher C. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017 Apr 03;206(6):268–273. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. Библиотека практического врача. Серия «Неврология». М.: МЕДпресс-информ; 2018. Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poyasnichnoy oblasti*. Biblioteka prakticheskogo vracha. Seriya «Nevrologiya». M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
- Low back disorders*. In: Hegmann KT, ed. Occupational medicine practice guidelines. Evaluation and management of common health problems and functional recovery in workers. 3rd ed. Elk Grove Village (IL): American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM); 2011;333–796.
- Kalichman L, Hunter D. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:69–80. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.01.007>
- Каратеев А.Е., Давыдов О.С., Яхно Н.Н. и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(Прил. 2):1–16. Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019;55(Suppl 2):1–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-1-16>
- Kalichman L, Li L, Kim DH, Guermazi A, Berkin V, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Cole R, Hunter DJ. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Nov 01;33(23):2560–2565. PMID: 18923337; PMCID: PMC3021980. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318184ef95>
- Goldthwait J. The lumbosacral articulation. An explanation of many cases of lumbago, sciatica, and paraplegia. *Boston Med and Surg J*. 1911;164:365–372.

15. Schwarzer A, Aprill C, Derby R. Clinical features of patients with pain stemming from the lumbar zygapophyseal joints. Is the lumbar facet syndrome a clinical entity? *Spine*. 1994;10:1132-1137. <https://doi.org/10.1097/00007632-199405001-00006>
16. Dreyer S, Dreyfuss P. Low back pain and the zygapophysial (facet) joints. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:290-300. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(96\)90115-x](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(96)90115-x)
17. Ghormley R. Low back pain with special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. *JAMA*. 1993;101:773.
18. Mooney V, Robertson J. The facet syndrome. *Clin Orthop*. 1976;115:149.
19. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 02;147(7):478-491. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008 Feb 05;148(3):247-248. PMID: 17909209. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>
20. Давыдов О.С. Остеоартрит фасеточных суставов как одна из составляющих неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):76-82.
21. Davydov OS. Facet joint osteoarthritis as a component of non-specific low back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):76-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-76-82>
22. Исайкин А.И., Давыдов О.С., Кавелина А.В., Иванова М.А. Проблема спондилоартроза. Взгляд невролога. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;38:28-41.
23. Isaikin AI, Davydov OS, Kavelina AV, Ivanova MA. Problema spondiloartroza. Vzglyad nevrologa. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;38:28-41. (In Russ.).
24. Du R, Xu G, Bai X, Li Z. Facet Joint Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Pain Res*. 2022 Nov 30;15:3689-3710. <https://doi.org/10.2147/JPR.S389602>
25. Netzer C, Distel P, Wolfram U, Deyhle H, Jost GF, Schären S, Geurts J. Comparative Analysis of Bone Structural Parameters Reveals Subchondral Cortical Plate Resorption and Increased Trabecular Bone Remodeling in Human Facet Joint Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 14;19(3):845. PMID: 29538299; PMCID: PMC5877706. <https://doi.org/10.3390/ijms19030845>
26. Li J, Muehleman C, Abe Y, Masuda K. Prevalence of facet joint degeneration in association with intervertebral joint degeneration in a sample of organ donors. *J Orthop Res*. 2011;29(8):1267-1274. <https://doi.org/10.1002/jor.21387>
27. Kim J-S, Ali MH, Wydra F, Li X, Hamilton JL, An HS, Cs-Szabo G, Andrews S, Moric M, Xiao G, Wang JH-C, Chen D, Cavanaugh JM, Im H-J. Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Dec;23(12):2242-2251. Epub 2015 June 25. PMID: 26117175; PMCID: PMC4663154. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.06.009>
28. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine*. 2004;29(19):2091-2095. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000141265.55411.30>
29. Livshits G, Popham M, Malkin I, Sambrook PN, Macgregor AJ, Spector T, Williams FM. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1740-1745. Epub 2011 June 06. PMID: 21646416; PMCID: PMC3171106. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137836>
30. Rider S, Mizuno S, Kang J. Molecular Mechanisms of Intervertebral Disc Degeneration. *Spine Surg Relat Res*. 2018 Apr 07;3(1):1-11. PMID: 31435545. <https://doi.org/10.22603/ssr.2017-0095>
31. Клинические рекомендации «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России, 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1. Дата обращения 17.07.2024.
32. Клинические рекомендации «Дискогенная пояснично-крестцовая радикулонпатия». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России, 2023. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1. Accessed: 17.07.2024 (in Russian)
33. Клинические рекомендации «Дискогенная пояснично-крестцовая радикулонпатия». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России, 2023. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/777_1. Accessed: 17.07.2024 (in Russian)
34. Левин О.С., Васенина Е.Е., Небожин А.И., Никитина А.Ю. Алгоритм лечения хронической вертеброгенной боли в спине: роль хондропротекторов. *Клиницист*. 2023;17(2):55-66.
35. Levin OS, Vasenina EE, Nebozhin AI, Nikitina AYU. Algoritm lecheniya khronicheskoy vertebrogennoy boli v spine: rol' khondroprotektorov. *Klinitsist*. 2023;17(2):55-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-2-K68>
36. Давыдов О., Павлова Л., Жуков Е. Фасеточный синдром. *Врач*. 2015;26(10):8-14. <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-10-02>
37. Davydov O, Pavlova L, Zhukov E. Facet syndrome. *Vrach*. 2015;26(10):8-14. (In Russ.). <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-10-02>
38. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11.
39. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
40. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Nov.
41. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Harris RP, Humphrey LL, Vijan S. Non-invasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 04;166(7):514-530. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28192789. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
42. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7-16.
43. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl 2):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>
44. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J, van Tulder MW. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h444. PMID: 25694111; PMCID: PMC4353283. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>
45. Sayed D, Grider J, Strand N, Hagedorn JM, Falowski S, Lam CM, Tieppo Francio V, Beall DP, Tomycz ND, Davanzo JR, Ayier R, Lee DW, Kalia H, Sheen S, Malinowski MN, Verdolin M, Vodapally S, Carayannopoulos A, Jain S, Azeem N, Tolba R, Chang Chien GC, Ghosh P, Mazzola AJ, Amirdelfan K, Chakravarthy K, Petersen E, Schatman ME, Deer T. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Evidence-Based Clinical Guideline of Interventional Treatments for Low Back Pain. *J Pain Res*. 2022 Dec 06;15:3729-3832. Erratum in: *J Pain Res*. 2022 Dec 24;15:4075-4076. PMID: 36510616; PMCID: PMC9739111. <https://doi.org/10.2147/JPR.S386879>
46. Rezus E, Burlui A, Cardoneanu A, Macovei L, Tamba B, Rezus C. From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2697. <https://doi.org/10.3390/ijms22052697>
47. Шавловская О.А. DMOADs и DMARDs в терапии пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(4):700-707.

- Shavlovskaya OA. DMOADs and DMARDs in the treatment of patients with joint and spine diseases. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya=PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):700-707. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.226>
42. Ringe J, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int*. 2004;24:189-197. <https://doi.org/10.1007/s00296-004-0454-0>
 43. Sedighi M, Haghnegahdar A. Role of vitamin D₃ in treatment of lumbar disc herniation — pain and sensory aspects: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Sept 25;15:373. PMID: 25257359; PMCID: PMC4190421. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-373>
 44. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):122-130. Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. On the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):122-130. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-122-130>
 45. Li Y, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu S, Cao L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229-238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>
 46. Derakhshanian H, Javanbakht M, Zarei M, Djalali E, Djalali M. Vitamin D increases IGF-I and insulin levels in experimental diabetic rats. *Growth Horm IGF Res*. 2017;36:57-59. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.09.002>
 47. Schwalfenberg GK. Vitamins K₁ and K₂: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:6254836. Epub 2017 June 18. PMID: 28698808; PMCID: PMC5494092. <https://doi.org/10.1155/2017/6254836>
 48. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606-609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.00816008>
 49. Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018 Feb 01;41(2):163-171. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29176264. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00556>
 50. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>
 51. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399-410. Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya=PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):399-410. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>
 52. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):18-23. Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Poverennova IE. Therapy of nonspecific lower back pain in patients with high cardiovascular risk. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):18-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908118>
 53. Шавловская О.А., Романов И.Д., Прокофьева Ю.С. Опыт применения хондроитина сульфата в комплексной терапии боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):75-81. Shavlovskaya OA, Romanov ID, Prokofyeva YuS. Experience with chondroitin sulfate in the combination therapy of lower back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):75-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-75-81>
 54. Волошин В.П., Еремин А.В., Санкарараянан С.А. и др. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. *Трудный пациент*. 2015;13(3):29-32. Voloshin VP, Eremin AV, Sankaranarayanan SA, et al. Issledovanie effektivnosti dejstviya preparata Khondrogard (khondroitina sul'fat) u patsientov s osteoartrozom. *Tрудnyj patsient*. 2015;13(3):29-32. (In Russ.).
 55. Honvo G, Bruyère O, Geerinck A, Veronese N, Reginster JY. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-1099. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30879253; PMCID: PMC6824370. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w>
 56. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-533. PMID: 19180484. <https://doi.org/10.1002/art.24255>
 57. Сарвилина И.В., Миначов Т.Б., Лила А.М. и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *ПМЖ*. 2022;7:7-16. Sarvilina IV, Minasov TB, Lila AM, et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMZh*. 2022;7:7-16. (In Russ.).
 58. Миначов Т.Б., Лила А.М., Назаренко А.Г., Сарвилина И.В., Загородный Н.В. Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(3):124-136. Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, Sarvilina IV, Zagorodny NV. Stratification of decompensated knee osteoarthritis and current trends in optimizing therapy during the perioperative preparation for total knee arthroplasty based on pheno- and endotyping. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie=Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):124-136. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136>
 59. Миначов Т.Б., Сарвилина И.В., Лила А.М., Громова О.А., Назаренко А.Г., Загородный Н.В. Ремоделирование субхондральной кости и неоангиогенез при декомпенсированной форме остеоартрита: эволюция терапевтического таргетирования. *ПМЖ*. 2023;8:8-14. Minasov TB, Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA, Nazarenko AG, Zagorodny NV. Subchondral bone remodeling and angiogenesis in decompensated osteoarthritis: evolution of therapeutic targeting. *RMZh*. 2023;8:8-14. (In Russ.).
 60. Klein RG, Eek BC, O'Neill CW, Elin C, Mooney V, Derby RR. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study. *Spine J*. 2003 May-June;3(3):220-226. PMID: 14589203. [https://doi.org/10.1016/s1529-9430\(02\)00669-1](https://doi.org/10.1016/s1529-9430(02)00669-1)
 61. Van Blitterswijk W, van de Nes J, Wuisman P. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: biochemical rationale and case report. *BMC Complement Altern Med*. 2003;10(3):2. 10.1186/1472-6882-3-2
 62. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *ПМЖ*. 2013;21(30):1543-1545. Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy back pain. *RMZh*. 2013;21(30):1543-1545. (In Russ.).
 63. Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р., Кузнецов С.Л. Опыт применения хондропротектора Сустагард Артро (порошок) при болях в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):40-45. Shavlovskaya OA, Romanov ID, Artemenko AR, Kuznetsov SL. Experience of using the chondroprotector Sustagard Arthro (sash) in the treatment of lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10):40-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910140>
 64. Сарвилина И.В., Лила А.М., Громова О.А. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. *ПМЖ*. 2023;2:44-50. Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA. New composition of pharmaceutical nutraceutical for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *RMZh*. 2023;2:44-50. (In Russ.).
 65. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari SC, Downs BW, Fafard RD, Preuss HG. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-110. PMID: 12837047.

66. Prabhu R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int J Res Orthop*. 2018;4:684-689. <https://doi.org/10.18203/issn.2455-4510>
67. Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, Maruyama K, Moriyama H, Bagchi D, Bagchi M, Akanuma M. Efficacy and Safety of Dietary Undenatured Type II Collagen on Joint and Motor Function in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *J Am Nutr Assoc*. 2023 Mar-Apr;42(3):224-241. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35512781. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.2024466>
68. Zadro J, Shirley D, Ferreira M, Carvalho-Silva A, Lamb S, Cooper C, Ferreira P. Mapping the Association between Vitamin D and Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Physician*. 2017;20:611-640. PMID: 29149142.
69. Громова О.А., Лиля А.М., Торшин И.Ю., Рейер И.А. О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(1):107-118.
Gromova OA, Lila AM, Torshin IYu, Reier IA. Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):107-118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.126>
70. Yamaguchi M. Regulatory mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. 2006;126(11):1117-1137. <https://doi.org/10.1248/yakushi.126.1117>
71. Gajic-Veljanoski O, Bayoumi A, Tomlinson G, Khan K, Cheung A. Vitamin K supplementation for the primary prevention of osteoporotic fractures: is it cost-effective and is future research warranted? *Osteoporosis International*. 2012;23(11):2681-2692. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1939-4>
72. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(12):1256-1261. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.1140>
73. Ishii Y, Noguchi H, Takeda M, Sato J, Yamamoto N, Wakabayashi H, Kanda J, Toyabe S. Distribution of vitamin K₂ in subchondral bone in osteoarthritic knee joints. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Aug;21(8):1813-1818. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23070274. <https://doi.org/10.1007/s00167-012-2239-4>
74. Je SH, Joo N-S, Choi B-H, Kim K-M, Kim B-T, Park S-B, Cho D-Y, Kim K-N, Lee D-J. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *Journal of Korean Medical Science*. 2011 Aug;26(8):1093-1098. Epub 2011 July 27. PMID: 21860562; PMCID: PMC3154347. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.8.1093>

Поступила 10.07.2024

Received 10.07.2024

Принята к печати 15.07.2024

Accepted 15.07.2024