

Хроническая боль в пожилом возрасте:

ФОКУС НА САРКОПИНИЮ

А.В. НАУМОВ^{1,2}, В.И. МОРОЗ², Н.О. ХОВАСОВА^{1,2}, Т.М. МАНЕВИЧ², М.М.-Б. БАЛАЕВА¹, Д.В. ДЕМЕНОК², О.Н. ТКАЧЕВА^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Информация об авторах:

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры болезней старения ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», заведующий лабораторией костно-мышечной системы Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник Федерального центра координации деятельности субъектов Российской Федерации по развитию организации оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»; тел.: +7(926) 890-40-20; e-mail: nanton78@gmail.com; ORCID 0000-0002-6253-621X

Мороз Виктория Ивановна – младший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения гериатрической терапии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ранения Российской Федерации; тел.: +7(985) 516-09-51; e-mail: vikulya-moroz@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6040-1090
Ховасова Наталья Олеговна – к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 004-43-00; e-mail: natashahov@mail.ru; ORCID 0000-0002-3066-4866

Маневич Татьяна Михайловна – к.м.н., заведующая отделением неврологии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 675-88-02; e-mail: nadezda5775@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2196-1068

Балаева Мадина Магомед-Башировна – клинический ординатор кафедры болезней старения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследова-

тельский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926)722-77-82; e-mail: m.balaeva94@gmail.com; ORCID 0000-003-1969-8923

Деменок Дмитрий Викторович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник Федерального центра координации деятельности субъектов Российской Федерации по развитию организации оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»; тел.: +7(915) 213-18-52; e-mail: bigdiav@mail.ru; ORCID 0000-0002-9837-4224

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней старения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(985) 211-85-23; e-mail: ton@rgnkc.ru; ORCID 0000-0002-4193-688X

РЕЗЮМЕ

Хроническая боль среди пациентов старше 60 лет является одним из больших гериатрических синдромов и имеет большое прогностическое значение в отношении когнитивного, функционального и физического статуса. Одной из важных составляющих хронических болевых синдромов у пациентов пожилого возраста является потеря мышечной силы и массы – саркопения. Это было продемонстрировано собственным наблюдением 116 пациентов гериатрического отделения в возрасте 75,66±7,98 лет (110 женщин, 94,8%). Большинство пациентов имели совокупность нескольких гериатрических синдромов, среднее число кото-

рых составило 6,6. Среди них выявлены падения – 72 (62,1%), хроническая боль – 85 (73,3%), старческая астения – 51 (43,9%) и другие. В большинстве случаев хроническая боль была обусловлена остеоартритом. По данным динамометрии, среди пациентов с хроническим болевым синдромом в 45,9% случаях выявлено снижение мышечной силы, без такового – в 9,7% случаев. Таким образом, у пациентов с хронической болью, в отличие от пациентов без боли, установлена большая частота встречаемости снижения мышечной силы. Кроме того, была выявлена достоверно более низкая скорость ходьбы, что свидетельствует о не благоприятном прогнозе для пациентов старших возрастных групп.

Программы терапии саркопении и хронической боли у пациентов пожилого возраста содержат ряд доказательных позиций: лечебные упражнения, адекватное потребление калорий и белка, витамин D3, уменьшение числа лекарственных средств, хондроитина сульфат (Хондрогард®), глюкозамина сульфат (Сустагард® Артро). Данная программа, являясь мультикомпонентной, должна быть длительной и регулярной.

Ключевые слова: боль, хроническая боль, гериатрический синдром, динаопения, саркопения, физическое функционирование больных, остеоартрит, боль в спине, скелетно-мышечные заболевания, хондроитина сульфат (Хондрогард®), глюкозамина сульфат (Сустагард® Артро)

Для цитирования: Наумов А.В., Мороз В.И., Ховасова Н.О., Маневич Т.М., Балаева М.М.-Б., Деменок Д.В., Ткачева О.Н. Хроническая боль в пожилом возрасте: фокус на саркопению. *Медицинский совет*. 2019;12:106-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-106-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic pain in older people: FOCUS ON SARCOPIENIA

Anton V. NAUMOV^{1,2}, Viktoria I. MOROZ², Natalia O. KHOVASOVA^{1,2}, Tatyana M. MANEVICH², Madina M.-B. BALAEVA¹, Dmitri V. DEMENOK², Olga N. TKACHEVA^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

² Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 129226, Russia, Moscow, Pervaya Leonova Str., 16

Author credentials:

Naumov Anton Vyacheslavovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», Head of Laboratory of Musculoskeletal System, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center» Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Researcher, Federal Center for Coordination of Activities of the Subjects of the Russian Federation for Organizational Development of Medical Care in Geriatrics Profile; Tel.: +7 (926) 890-40-20; e-mail: nanton78@gmail.com; ORCID 0000-0002-6253-621X

Moroz Viktoria Ivanovna – Junior Researcher, Laboratory of Musculoskeletal System Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Physician of Department

of Geriatric Therapy, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(985) 516-09-51; e-mail: vikulya-moroz@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6040-1090

Khovasova Natalia Olegovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher, Laboratory of Musculoskeletal System, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (915) 004-43-00; e-mail: natashahov@mail.ru; ORCID 0000-0002-3066-4866

Manevich Tatyana Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Neurology

Department, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (903) 675-88-02; e-mail: nadezda5775@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2196-1068

Balaeva Madina Magomet-Bashirovna – Resident Medical Practitioner, Chair for Aging-Associated Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (926) 722-77-82, e-mail: m.balaeva94@gmail.com ORCID 0000-003-1969-8923

Demenuk Dmitri Viktorovich – Radiologist, Radiology Department, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Junior Researcher, Federal Center for Coordination of Activities of the Subjects of the Russian Federation for Organizational Development of

Medical Care in Geriatrics Profile;
Tel.: +7(915) 213-18-52; e-mail: bigdiev@mail.ru; ORCID 0000-0002-9837-4224
Tkacheva Olga Nikolaevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Aging-Associated Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution

of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(985) 211-85-23; e-mail: ton@rgnkc.ru; ORCID 0000-0002-4193-688X

ABSTRACT

Chronic pain among the elderly aged 60 years and above is one of the «big» geriatric syndromes, and has great prognostic significance in relation to cognitive, functional and physical status.

The loss of muscle strength, mass (sarcopenia) is one of the important components of chronic pain syndromes in elderly patients. Pathological findings were demonstrated by own observation of 116 patients in the geriatric unit aged 75,667.98 years (110 women, 94.8%). Most patients had a combination of several geriatric syndromes, an average of which accounted for 6.6. Among them, there were falls – 72 (62.1%), chronic pain – 85 (73.3%), senile asthenia – 51 (43.9%), etc. In most cases, chronic pain was due to osteoarthritis. According to the dynamometry data, a decrease in muscle strength was found in 45.9% of cases, without chronic pain syndrome in 9.7% of cases among patients with chronic pain syndrome. Thus, prevalence rates of decreased muscle strength were higher in patients with chronic pain, than in patients without pain. In addition, a significantly lower walking speed was found, which indicates a poor prognosis in patients of older age groups.

Sarcopenia and chronic pain treatment programs for elderly patients contain a number of evidence points: therapeutic exercises, adequate intake of calories and protein, vitamin D₃, reduction of the number of drugs, chondroitin sulfate (Chondrogard), glucosamine sulfate (Sustagard Artro). This program, being multicomponent, should be long and regular.

Keywords: pain, chronic pain, geriatric syndrome, dinopenia, sarcopenia, physical functioning of patients, osteoarthritis, back pain, musculoskeletal diseases, chondroitin sulphate (Chondroguard®), glucosamine sulphate (Sustaguard® Artro)

For citing: Naumov A.V., Moroz V.I., Khovasova N.O., Manevich T.M., Balaeva M.M.-B., Demenok D.V., Tkacheva O.N. Chronic pain in older people: focus on sarcopenia. *Meditinsky Sovet.* 2019;12:106-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-106-114>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Хроническая боль среди пациентов старше 60 лет является одним из больших гериатрических синдромов и имеет большое прогностическое значение в отношении когнитивного, функционального и физического статуса.

Наибольшее значение имеет влияние хронической боли на риск летального исхода. Так, в метаанализе Macfarlane G.J. et al. (2017), относительный риск (ОР) смерти от всех причин при наличии болевых синдромов составил 2,43 (95 ДИ 2,17–2,72), при этом в структуре причин смертности ОР кардиоваскулярных причин был 1,63 (95 ДИ 0,98–2,70), респираторных – 1,70 (95ДИ 0,45–6,45), онкологических – 1,51 (95 ДИ 1,06–2,13) [1].

Оценка распространенности хронической боли в старших возрастных группах представляется сложной задачей по причине крайней разнородности и гетерогенности включенных популяций в исследовательский анализ, которые демонстрируют встречаемость в интервале 27–86% [2–6].

Более высокую распространенность демонстрируют исследования, включающие популяцию интернатов и гериатрических госпиталей, менее высокие цифры – исследования, оценивающие общую популяцию лиц в возрастном интервале 60–110 лет.

Оценка средней продолжительности хронической боли у пациентов старших возрастных групп также явля-

ется крайне вариабельной. Ряд авторов указывает сроки 3–6 лет [7–9], однако отдельные клинические наблюдения в гериатрической практике указывают длительное течение хронической боли до 25–30 лет.

Механизмы развития и патогенез хронической боли у пациентов старших возрастных групп имеют ряд особенностей. С одной стороны, патогенетические механизмы обусловлены физиологическими изменениями у пожилых людей, такими как уменьшение количества нейротрансмиттеров, (гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин и ацетилхолин), уменьшение количества периферических ноцицептивных нейронов, увеличение болевого порога и снижение синтеза эндогенных опиоидов. С другой – причиной боли является гомеостеноз при старении, который заключается в потере гомеостатического резерва различных систем органов, проявляющегося как снижение функции печени и почек, уменьшение мышечной массы, что приводит к увеличению риска падений, снижению аппетита, нарушениям сна, депрессии, гериатрическому делирию, возбуждению и в целом к утяжелению тяжести старческой астении [10].

Наиболее частыми причинами хронической боли у пожилых пациентов являются скелетно-мышечные заболевания вследствие дегенеративных изменений позвоночника и остеоартрита. Другими распространенными причинами являются нейропатия, ишемическая боль, боль при онкологических заболеваниях и при неко-

торых видах терапии последних [11]. Следует отметить, что среди пожилых женщин одной из распространенных причин хронической боли являются компрессионные переломы тел позвонков при остеопорозе.

Как уже упоминалось выше, хроническая боль у пожилых связана с увеличением частоты неблагоприятных исходов, в том числе функциональных нарушений, падений, депрессии и нарушений сна.

Лечение боли у пожилых людей значительно отличается от такового у более молодых людей. Сопутствующие хронические заболевания затрудняют оценку и лечение боли у пожилых людей. Кроме того, пожилые люди по-разному реагируют на различные методы лечения, обычно с меньшей эффективностью и более тяжелыми побочными реакциями, включая дополнительные риски полипрагмазии и зависимости. В дополнение к этому большинство пожилых людей, проживающих в домах престарелых, имеют некоторую степень когнитивных нарушений, которые влияют на их способность сообщать о боли, что приводит к неадекватной оценке и лечению боли [12]. Отсутствуют научно обоснованные руководства по лечению хронической боли у пожилых людей, поскольку исследования, как правило, в большей степени ориентированы на молодых людей.

Одной из важных составляющих хронических болевых синдромов у пациентов пожилого возраста является потеря мышечной силы и массы, т.н. динопения (снижение мышечной силы) и саркопения соответственно.

САРКОПЕНИЯ

Впервые изменения мышечной ткани с возрастом были описаны еще Гиппократом, а первая научная публикация опубликована в 1931 г. М. Кричли, где представлено инволюционное изменение всей мышечной ткани как истощение мышечных волокон [13]. Однако термин «саркопения» был предложен лишь в 1989 г. И. Розенбергом [14].

Определение саркопии как возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы, было представлено в руководстве по геронтологии в 2005 г. [15].

В конце 90-х гг. прошлого столетия Центр контроля и профилактики заболеваний в США опубликовал отчет о заболеваемости прошедшего десятилетия, где указал саркопению как один из пяти факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [16].

Эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют распространенность саркопии в популяции старше 60 лет на уровне 30% [17]. У пациентов с саркопией на 60% увеличивается риск госпитализации и на 60–70% – риск падений [18, 19].

Наиболее точное определение, отражающее современное понимание проблемы утраты мышечной силы и массы, представлено Европейской рабочей группой по изучению саркопии в пожилом возрасте в рамках Европейского гериатрического общества [EWGSOP2, 2018].

Саркопения является прогрессирующим и генерализованным заболеванием скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность.

Это определение обосновывает необходимость разработки клинических инструментов скрининга, диагностики, профилактики и лечения саркопии в общеклинической практике, а также учета данного гериатрического синдрома в терапии хронической боли у пациентов старших возрастных групп.

Патофизиологические изменения при саркопии вызваны эндокринными нарушениями (недостаточность витамина D, тестостерона, эстрогенов и других факторов роста) и каскадом воспалительных реакций, опосредованных транскрипционным фактором NF-κB.

В своем определении 2018 г. EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) использует

● **Таблица 1.** Характеристика статуса мышечной ткани у пациентов с гериатрическими синдромами

● **Table 1.** Characteristics of muscular tissue status in patients with geriatric syndromes

		Пациенты с хронической болью (n=85)	Пациенты без боли (n=31)
Средний балл по Sarc-F		4,25 ± 2,19*	1,86 ± 2,11
Мышечная сила	Динамометрия у мужчин, кг	30,5 ± 9,49	34,5 ± 10,61
	Динамометрия у женщин, кг	19,86 ± 8,23	22,2 ± 4,42
	Число пациентов, у которых выявлено снижение мышечной силы	39 (45,89%)*	3 (9,7%)
Тест с подъемом со стула	Число пациентов, у которые не выполнили тест	23 (27,1%)*	4 (12,9%)
	Среднее время выполнения теста, сек	20,9 ± 14,68*	12,62 ± 3,89
	Тест выполнен более чем за 30 сек	9 (10,6%)	0
Скорость ходьбы, м/с		0,59 ± 0,34*	0,71 ± 0,15
Средний балл КБТФФ		6,15 ± 3,01*	8,55 ± 3,12

* p<0,05.

низкую мышечную силу в качестве основного параметра саркопении; мышечная сила в настоящее время считается наиболее надежной мерой мышечной функции.

Для скрининга саркопении EWGSOP2 предлагает использовать опросник SARC-F, который состоит из пяти простых вопросов (самооценка мышечной силы, помощь при ходьбе, возможность подъема со стула, подъем по лестнице, частота падений) с тремя возможными вариантами ответов (нетяжело, немного тяжело, очень тяжело). При сумме баллов ≥ 4 тест считается положительным [20]. Мышечная сила оценивается с помощью кистевой динамометрии. Для определения низкой мышечной силы были предложены следующие пороговые значения динамометрии: менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин. Из-за простоты использования кистевая динамометрия рекомендуется для повседневного использования в клинической практике.

В качестве оценки мышечной силы нижней конечности используется тест с подъемами со стула. При проведении данного теста оценивается количество времени, которое потребовалось пациенту для 5 подъемов со стула без помощи.

В клинической практике наиболее широко используемым инструментом для оценки физической работоспособности является измерение скорости походки. Тест удобен тем, что для его проведения требуется только ровный пол без препятствий. Скорость ходьбы $<0,8$ м/с характеризуется как низкая мышечная функция.

Скорость ходьбы может быть выполнена отдельно или как часть тестовой батареи, наиболее популярной из которых является краткая батарея тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB). SPPB – это тест, включающий оценку скорости ходьбы (4 м), проверку равновесия и тест с подъемом со стула. Эти тесты фокусируются на функции нижних конечностей, поскольку последние, как было показано, коррелируют с мобильностью, инвалидностью и исходами пациентов, включая госпитализацию, институционализацию и смертность. Максимальная сумма баллов за данный тест составляет 12. Участники, получившие оценку ≤ 8 баллов, были описаны как имеющие плохую физическую работоспо-

● **Таблица 2.** Относительный риск саркопении и снижения физического функционирования пожилых пациентов при низкой концентрации витамина D в сыворотке крови

● **Table 2.** Relative risk of sarcopenia and decrease in physical functioning of elderly patients with low serum vitamin D level

Состояние	Относительный риск (95 ДИ) при недостаточности	Относительный риск (95 ДИ) при дефиците
Саркопения	2,10 (0,89–5,4)	2,38 (0,54–8,99)
Саркопения или смерть	1,84 (1,06–3,22)	3,19 (1,54–6,57)
Низкая мышечная масса	2,01 (1,02–4,01)	2,52 (0,76–7,59)
Снижение скорости ходьбы	1,53 (0,71–3,40)	1,67 (0,53–4,85)

способность [Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Старческая астения». 2018; 8-9].

ВЗАИМОСВЯЗЬ САРКОПЕНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Последние годы хроническая скелетно-мышечная боль (боль в спине вследствие дегенеративных изменений позвоночника, боли в суставах вследствие остеоартрита) в пожилой популяции рассматривается во взаимосвязи с развитием и прогрессированием саркопении [21, 22].

Компоненты костно-мышечной системы тесно связаны общими генетическими факторами (имеют единое мезенхимальное происхождение), которые могут влиять на возрастные изменения скелетных мышц, костей и хрящей [23]. Накопление мутаций в стволовой мезенхимальной клетке к пожилому возрасту приводит к созреванию функционально-активной специализированной клетки (хондроцит, миоцит, остеоцит) с активированным воспалительным каскадом. Кроме того, механические воздействия, особенно сила скелетных мышц, влияют на потерю костной и хрящевой массы при старении [24, 25].

У пожилых мужчин с ОА тазобедренного сустава значительно ниже площадь поперечного сечения бедренной кости и мышц таза на стороне наиболее сильно пораженного сустава по сравнению с противоположным суставом [26], а у пожилых женщин с ОА коленного сустава снижена мышечная масса нижней конечности по сравнению с женщинами того же возраста и пола, но без ОА [27]. В другой работе было показано, что сниженная сила разгибателей коленного сустава достоверно коррелирует с интенсивностью боли в колене [28], а изометрическая сила четырехглавой мышцы была ниже у пожилых людей с болью в коленном суставе, по сравнению с таковыми без нее, частично из-за снижения мышечной активации [29]. Кроме того, более высокий риск падений отмечается у пациентов с диагностированным остеоартритом [30].

Ряд авторов приходит к заключению, что сами по себе структурные изменения суставов и/или позвоночника, болевой синдром при последних приводят к снижению физической активности пациентов, что влияет на прогрессирование саркопении [31].

Кроме того, наиболее частыми полиморбидными заболеваниями пациентов пожилого возраста являются сердечно-сосудистые болезни в сочетании с остеоартритом и/или дегенеративными изменениями позвоночника. Прием статинов, необходимость которых при ССЗ не вызывает сомнений, также может усугублять функциональное состояние мышечной ткани, приводя к развитию митохондриальной дисфункции миоцитов, что способствует снижению силы и мышечной массы [32, 33]. Однако стоит признать, что ряд гериатрических исследований не нашли существенных различий в выполнении краткой батареи тестов физического функционирования между больными, принимающими и не принимающими статины [34].

Другим общим патогенетическим механизмом хронической боли и саркопении можно выделить недостаточность или дефицит витамина D₃.

Роль витамина D₃ в развитии и прогрессировании большинства гериатрических синдромов, включая старческую астению, саркопению и пр., не вызывает сомнений [35]. В настоящее время роль витамина D₃ в гериатрической практике обсуждается с точки зрения противовоспалительного эффекта адекватной концентрации в сыворотке крови [36] и влияния на функциональную активность теломераз, влияющих на величину теломер [37]. В отношении саркопении убедительно доказано, что снижение концентрации витамина D₃ в сыворотке крови приводит к снижению репаративных процессов в мышечной ткани [38].

Метаанализ 81 исследования выявил достоверно более низкие концентрации витамина D₃ у пациентов с хроническими болевыми синдромами [39]. А систематический анализ Wu Z. (2016) показал, что дополнительный прием витамина D₃ способствовал снижению риска боли более чем на 40% [40].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Было обследовано 116 пациентов гериатрического отделения в возрасте 75,66 ± 7,98 лет (110 женщин, 94,8%).

Критерии включения: пациенты в возрасте 60 лет и старше, госпитализированные в гериатрическое отделение в течение календарного месяца. Критерии невключения: возраст менее 60 лет, онкологические заболевания, болезни крови, повышение температуры тела более 37 °С, необходимость паллиативной помощи, злоупотребление алкоголем: в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день, психические заболевания.

Всем пациентам проведены общеклиническое исследование и комплексная гериатрическая оценка (методика описана в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Старческая астения»).

Характеристика статуса мышечной ткани у пациентов с гериатрическими синдромами оценивалась согласно Европейскому консенсусу по саркопении 2018 г. и включала валидизированный опросник SARC-F, оценку мышечной силы по динамометрии и тесту вставания со стула [41].

Среднее число гериатрических синдромов составило 6,6. Среди них выявлены падения – 72 (62,1%), хроническая боль – 85 (73,3%), старческая астения – 51 (43,9%), сенсорные дефициты – 68 (58,6%), полипрагмазия – 55 (47,4%), страх падений 49 (42,2%), нарушения баланса – 75 (64,7%) и походки – 42 (36,2%), патология стопы – 8 (6,9%), когнитивные нарушения – 46 (39,7%), депрессия – 16 (13,8%), недержание мочи – 42 (36,2%), головокружение – 42 (36,2%), ортостатическая гипотония – 9 (7,8%). 54 (63,5%) пациента имели боль умеренной интенсивности, 19 (22,4%) – сильную боль. У каждого четвертого человека боль локализовалась в поясничном отделе позвоночника, у половины – в крупных суставах. В большинстве случаев хроническая боль была обусловлена остеоартритом.

Выявлены существенные отличия в тестах физического функционирования у пациентов с и без хронического

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита
и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия**^{1,2,3,4}:
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия**⁵:
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения 1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09

СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама

1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В. Наумов, М.Н. Шаров, Н.О. Ховасова, Ю.С. Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В. Васильева, А.В. Никитин, Е.Ф. Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19



болевого синдрома (табл. 1), что свидетельствует о большем снижении мышечной силы у пациентов с болью. По данным динамометрии, среди пациентов с хроническим болевым синдромом в 45,9% случаях выявлено снижение мышечной силы, без такового – в 9,7% случаев.

Наибольшее прогностическое значение в гериатрической практике имеет оценка скорости ходьбы. Так, у пациентов с болью скорость ходьбы составила 0,59 м/с, без боли – 0,71 м/с ($p < 0,05$). По данным White D.K. [42], скорость ходьбы менее 0,8 м/с свидетельствует о снижении мобильности и развитии зависимости от посторонней помощи в течении, следующих 2 лет.

Таким образом, в ходе анализа установлено возрастание интенсивности боли по мере снижения физического функционирования пациентов. При этом у пациентов с хронической болью, в отличие от пациентов без боли, установлена большая частота встречаемости снижения мышечной силы и достоверно более низкая скорость ходьбы, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациентов старших возрастных групп.

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОПЕНИЕЙ

Программы терапии саркопении и хронической боли у пациентов пожилого возраста достаточно похожи и содержат ряд доказательных позиций. Наиболее общие рекомендации можно представить следующими позициями:

- 1. Лечебные упражнения** (аэробные и направленные на растяжение мышц и тренировку выносливости) – применимо к остеоартриту, боли в спине, саркопении.
- 2. Адекватное потребление калорий и белка** – применимо к саркопении, имеет доказательство в отношении профилактики остеопороза и остеоартрита.
- 3. Витамин D₃** – применимо к остеоартриту, боли в спине, саркопении.
- 4. Уменьшение числа лекарственных средств**, применяемых пожилыми пациентами (депрескрайбинг, согласно критериям Beers и Стоп-Старт-критериям) – применимо к саркопении, профилактике остеопороза.
- 5. Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат** – применимо к остеоартриту, имеют доказательства в отношении саркопении.

Выполнение физических упражнений в течение минимум 20 минут в неделю значительно повышает мышечную и костную массу, силу, снижает функциональные ограничения, предотвращает падения и переломы у пожилых людей [43]. Физические нагрузки – существенная составляющая терапии саркопении, поскольку было доказано, что непродолжительные силовые нагрузки повышают способность мышечной ткани синтезировать белок [44]. В ходе метаанализа, включившего 37 исследований, оценивали влияние физических упражнений на мышечную массу у пожилых людей, в 82,8% исследований мышечная сила и масса увеличилась с помощью физических упражнений [45]. Аэробные упражнения стимулируют активность митохондрий, снижают инсулиноре-

зистентность и уровень окислительного стресса [46]. В одном исследовании убедительно показана роль регулярной физической активности на функцию теломераз и размер теломер [47].

Эксперты ESCEO рекомендуют потребление белка с пищей 1,2 г/кг массы тела в день, как минимум 20–25 г чистого белка в каждой порции. Эксперты ESPEN и PROT-AGE рекомендуют такое же потребление белка для здоровых людей старшего возраста, от 1,2 до 1,5 г/кг массы тела в день, а для пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточным питанием – свыше 2 г/кг/сут [48].

Поддержание рекомендуемой (30 нг/мл и более) дозы витамина D₃ в сыворотке крови является значимой врачебной интервенцией в отношении потери силы, массы и функции мышечной массы. Так, 3-летнее проспективное исследование достоверно доказало роль недостаточности и дефицита витамина D₃ для увеличения риска саркопении и снижения физического функционирования больных (табл. 2) [49].

Результаты исследования PROVIDE показали, что комплексная программа, включающая регламентированную физическую активность, специализированное питание, в состав которого входили витамин D, белок, лейцин, жир, витамины и минералы, за 13 недель наблюдения в 18 европейских центрах привела к увеличению мышечной массы и силы [50].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) рекомендует использовать SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, симптоматические медленно действующие лекарственные средства против остеоартрита), включая глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС), в качестве терапии первой линии при остеоартрите коленного сустава [51].

Изучение доказательств запатентованного микрокристаллического ГС (мГС) в дозе 1500 мг один раз в день демонстрирует превосходство над другими препаратами ГС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и режимами дозировки [52].

Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат – наиболее изученные полисахаридные молекулы из группы SYSADOA с уровнем доказательности 1A в лечении ОА, они необходимы для регенерации мышечной ткани и профилактики саркопенических метаморфоз.

Регенерация мышц сопровождается слиянием миобластов с образованием многоядерных миотрубочек (миофибриллы), осуществляющих процессы сокращения – расслабления. Уровень внеклеточного ХС в дифференцирующихся миоблестах (линия миотрубочек C2C12) резко снижается на стадии обширного образования синцитиальных миотрубочек. Принудительное снижение уровня ХС во внеклеточном матриксе усиливает миогенную дифференцировку *in vitro*. Характерное для регенерации уменьшение уровня ХС во внеклеточном матриксе происходит посредством клеточного механизма, включающего активизацию фермента гиалуроназы HYAL1, стимулирующего деградацию гиалуронана и ХС [53]. Протеогликианы на основе ХС присутствуют в системе

поперечных канальцев скелетных мышц и образуют структурную матрицу, поддерживающую форму мышцы. ХС-протеогликановая матрица противостоит осмотическому давлению, присутствующему в мышечных клетках, препятствуя разрушению Т-канальцев миотрубочек [54].

Ингибирование ХС и ГС воспалительного сигнального пути ФНО α /NF- κ B уменьшает дистрофические изменения в хрящах [55] и мышцах (посредством ингибирования NF- κ B в миофибриллах) [56]. Это замедляет апоптоз клеток хрящевой ткани, тем самым сохраняется объем хряща и улучшается дифференцировка миоцитов, способствуя увеличению массы мышц и, следовательно, их силы [57, 58]. Влияние сульфатированных полисахаридных молекул на миогенную дифференцировку обсуждается с конца прошлого века [59]. Однако лишь исследования последних лет позволили установить, что молекулы ХС и ГС ускоряют и улучшают качество регенеративных процессов в тканях мышц и связок [60].

В клиническом исследовании пероральный прием ГС в дозе 1500 мг/сут в течение 12 недель вместе с физическими тренировками не только уменьшал болевой синдром у больных женщин с остеоартритом коленного сустава, но и привел к увеличению мышечной силы. Отмечено увеличение максимальной работы concentрических мышц на 0,24 Дж/кг по сравнению с плацебо (95% ДИ 0,06–0,42; $p=0,01$) [61].

Несомненно, требуются дальнейшие исследования влияния ХС и ГС на состояние мышечной ткани у больных с саркопенией старших возрастных групп. Однако, уже применяя ХС/ГС по прямым показаниям терапии болевого синдрома в суставах вследствие остеоартрита (в т.ч. при болях в спине при остеохондрозе и поражениях

фасеточных суставов), можно рассчитывать на плейотропность эффекта, направленность которого связана с улучшением регенерации мышечной ткани и снижением скорости патогенетических механизмов прогрессирования саркопении (уменьшение интенсивности воспаления в мышечной ткани).

Целевая группа ESCO выступает за дифференциацию микрокристаллического ГС (мГС) с другими препаратами глюкозамина. Долгосрочные клинические испытания и исследования в реальной жизни показывают, что мГС может задерживать комплексные структурные изменения, предполагая потенциальную выгоду за пределами контроля симптомов при использовании на ранних стадиях управления ОА коленного сустава [62].

Примером качественных субстанций ХС и ГС являются концентрированные до 99% действующего вещества высокоочищенные субстанции с оптимальным индексом сульфатирования. К ним можно отнести препараты, произведенные из фармацевтической субстанции (зарегистрированные в европейской фармакопее), производства «Биоиберики С.А.У. Испания» (ХС – Хондрогард®, ГС – Сустагард® Артро).

Таким образом, при планировании терапии хронической боли у пациентов старше 60 лет необходимо изучить индивидуальный риск вероятности саркопении. Программа терапии должна быть мультикомпонентной и включать методы физической терапии больных, витамин D, фармацевтические субстанции ХС и ГС, проведение депрескрайбинга с целью уменьшения полипрагматии, употребление адекватного количества белка и жесткий контроль потребляемых калорий.



Поступила/Received 11.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:1815-1822.
- Patel K.V., Guralnik J.M., Dansie E.J., Turk D.C. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 national health and aging trends study. *Pain*. 2013;154:2649-57.
- Docking R.E., Fleming J., Brayne C., Zhao J., Macfarlane G.J., Jones G.T. Epidemiology of back pain in older adults: prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1645-55.
- Yu H.Y., Tang F.I., Kuo B.I., Yu S. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people. *Pain Manag Nurs*. 2006;7:2-11.
- Jakobsson U. The epidemiology of chronic pain in a general population: results of a survey in southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:421-429.
- Larsson C., Hansson E., Sundquist K., & Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2016;46(4):317-325.
- Wilkie R., Tajar A., McBeth J. The onset of widespread musculoskeletal pain is associated with a decrease in healthy ageing in older people: a population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8:59858.
- Leung Y.Y., Teo S.L., Chua M.B., Raman P. Liu C., Chan A. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:693-700.
- Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111:13-18.
- Shega J.W., Dale W., Andrew M., Paice J., Rockwood K., Weiner D.K. Persistent pain and frailty: a case for homeostasis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:113-117.
- Dziechciaż M., Balicka-Adamik L., Filip R. The problem of pain in old age. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20:35-38.
- Lints-Martindale A.C., Hadjivastropoulos T., Lix L.M., Thorpe L.A. Comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *Clin J Pain*. 2012;28:226-237.
- Critchley M. The neurology of old age. *Lancet*. 1931;217:1331-1337.
- Rosenberg I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*. 1997;127(5):990-991.
- Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д. *Возрастные изменения мышечной системы. Руководство по геронтологии.* Под ред. акад. Шабалина В.Н. 2005:486-499. [Undritsov V.M., Undritsov I.M., Serova L.D. Age-related changes in the muscular system. Guide for gerontology under the editorship of Academician Shabalina V.N., 2005:486-499.] (In Russ).
- Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E., Husten C.G., Macera C.A. Surveillance for Five Health Risks Among Older Adults. United States, 1993-1997. CDC MMWR Surveillance Summaries, Dec 17, 1999;48(SS08):89-130.
- Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M., Zúñiga C., Arai H., Boirie Y., et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-759.
- Zhang X., Zhang W., Wang C., Tao W., Dou Q., Yang Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1): 188.
- Bianchi L., Abete P., Bellelli G., Bo M., Cherubini A., Corica F. et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: the GLISTEN study. *J Gerontol*. 2017;72(11):1575-158.
- Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:28-36.

21. Sakai Y, Matsui H, Ito S, et al. Sarcopenia in elderly patients with chronic low back pain. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(4):195-200.
22. De Ceuninck F., Fradin A., Pastoureau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today*. 2013.
23. Karasik D., Kiel D.P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone*. 2010;46:1226-1237.
24. Burr D.B. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1547-1551.
25. Brandt K.D., Dieppe P., Radin E.L. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:531-559.
26. Arokoski M.H., Arokoski J.P., Haara M., Kankaanpaa M., Vesterinen M., Niemitukia L.H.. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2185-95.
27. Toda Y., Segal N., Toda T., Kato A., Toda F. A., decline in lower extremity lean body mass per body weight is characteristic of women with early phase osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000;27:2449-2454.
28. Zhai G., Blizzard L., Srikanth V., Ding C., Cooley H., Cicuttini F. Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian older adult Cohort study. *Arthritis Rheum*. 2006;55:264-271.
29. O'Reilly S.C., Jones A., Muir K.R., Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:588-594.
30. Nevitt M.C., Cummings S.R., Kidd S., Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls: a prospective study. *J Am Med Assoc*. 1989;261:2663-2668.
31. Scott D., Blizzard L., Fell J., Jones G. A prospective study of the associations between self-reported pain, radiographic osteoarthritis and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Arthritis Care Res*. 2011.
32. Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., Hathaway S., Gray N.L., Kimura B.J. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-585.
33. Scott D., Blizzard L., Fell J., Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM*. 2009;102:625-633.
34. Krishnan G.M., Thompson P.D. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:324-328.
35. Hernández Morante J.J., Gómez Martínez C., Morillas-Ruiz J.M. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients*. 2019;11(1):102.
36. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170791.
37. Pusccheddu I., Farrell C., Di Pierro A. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(11):1661-1678.
38. Scimeca M., Centofanti F., Celi M. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging Dis*. 2018;9(6):952-964.
39. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21:1-16.
40. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7):415-427.
41. Cruz-Jentoft A.J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2018.
42. White D.K., Neogi T., Nevitt M.C., Peloquin C.E., Zhu Y., Boudreau R.M. et al. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Science*. 2012;68(4):456-464.
43. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*, 2018;15(3):21-27. [N.G. Mokrysheva, Yu.A. Krupinova, V.L. Volodicheva, S.S. Mirnaya, G.A. Melnichenko. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2018;15(3):21-27.] (In Russ).
44. Yarasheski K.E. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2003;58(10):918-922.
45. Beaudart C. Outcomes of the IOF-ESCEO sarcopenia working groups. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer, 2018:77-78.
46. Saggini R., Carmignano S.M., Cosenza L. et al. Sarcopenia in Chronic Illness and Rehabilitative Approaches, Frailty and Sarcopenia. IntechOpen.
47. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008-45019.
48. Hirschfeld H.P., Kinsella R., Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int*. 2017;28(10):2781-2790.
49. Conzade R., Grill E., Bischoff-Ferrari, H.A. et al. Vitamin D in Relation to Incident Sarcopenia and Changes in Muscle Parameters Among Older Adults: The KORA-Age Study. *Calcif Tissue Int*. 2019.
50. Verlaan S., Maier A.B., Bauer J.M., Bautmans I., Brandt K., Donini L.M. et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clinical Nutrition*. 2018;37(2):551-557.
51. Bruyère, Olivier et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 44, 3:253-26.
52. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4:167-180.
53. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-124. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulphate and glucosamine sulphate in sarcopenia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(1):117-124.] (In Russ).
54. Davis A.K., Carlson S.S. Proteoglycans are present in the transverse tubule system of skeletal muscle. *Matrix Biol*. 1995;14(8):607-621.
55. Stabler T.V., Huang Z., Montell E., Vergés J., Kraus V.B. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017, 25, 1.
56. Le N.H., Kim C.S., Park T., et al. Quercetin protects against obesity-induced skeletal muscle inflammation and atrophy. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:834294.
57. Fioravanti A., Collodel G. In Vitro Effects of Chondroitin Sulfate. *Advances in Pharmacology*. 2006; 53:449-465.
58. Takeuchi S., Nakano S.I., Nakamura K., Ozoe A., Chien P., Yoshihara H. et al. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Experimental Cell Research*. 2016;347(2):367-377.
59. Hutchison C.J., Yasin R. Developmental changes in sulphation of chondroitin sulphate proteoglycan during myogenesis of human muscle cultures. *Dev Biol*. 1986;115(1):78-83.
60. Taşkesen A., Ataoğlu B., Özer M., Demirkale İ., Turanlı S. Glucosamine-chondroitin sulphate accelerates tendon-to-bone healing in rabbits. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2015;26(2):77-83.
61. Petersen S.G., Beyer N., Hansen M., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92(8):1185-93.
62. Reginster J.L., Bruyere O., Cooper C. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2017.