

Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите

О.А. Шавловская✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@mma.ru

И.Д. Романов, ORCID: 0000-0002-0756-7961, e-mail: romanov@mma.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Резюме

Представленность болевых синдромов различной локализации весьма обширна: боль в коленных и тазобедренных суставах испытывают до 57,8% общей популяции, в плечевом суставе – 48–84%, в нижней части спины – до 85%. Распространенность остеоартрита (ОА) повышается с увеличением возраста. ОА занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя более 60–70% от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей возрастной группы. Клинические симптомы ОА наблюдаются у 30–50% лиц старше 65 лет. Наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами (ЛП) для лечения болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВП). НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом, но часто являются причиной развития нежелательных явлений (НЯ). Альтернативными ЛП для лечения дегенеративно-дистрофических поражений суставов являются хондропротекторы (ХП). ХП относятся к группе препаратов замедленного действия симптоматической терапии (SYSADOA). Наиболее приемлемым из ХП средством, способным влиять на метаболические процессы в хрящевой, синовиальной и костной ткани, подавляя синтез провоспалительных медиаторов, принято считать хондроитина сульфат (ХС). Основные эффекты ХС: противовоспалительный, обезболивающий, протективный. ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани, стимулирует синтез гликозаминогликанов (ГАГ), нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Назначение корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани показано на любой стадии дегенеративного процесса в суставах. Замедляя резорбцию костной ткани, ХС снижает потерю Ca^{2+} и ускоряет процессы репарации костной ткани, тормозит прогрессирование ОА. Обладает анальгезирующим действием, уменьшает болезненность суставов, боли в состоянии покоя и при ходьбе, выраженность воспаления, способствует снижению потребности в НПВП. Одним из представителей лекарственных препаратов (ЛП) на основе ХС является Мукосат® (ампулы 1 и 2 мл), содержащий в 1 мл 100 мг ХС. В ряде исследований была продемонстрирована эффективность терапии препаратом Мукосат® при лечении больных с неспецифическими болями в спине (НБС) по схеме 2 мл внутримышечно через день, курсом 25 инъекций, а также при лечении ОА по схеме 1 мл внутримышечно через день, начиная с 4-й инъекции – 2 мл через день, также курсом 25 инъекций. Последняя разработка – новая пероральная форма Мукосата (капсулы), содержащая в себе гарпагофитум и комплекс NEM®, может послужить дополнением к инъекционному курсу терапии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, хроническая боль в нижней части спины, остеоартроз, хондропротекторы, хондроитина сульфат, NEM, гарпагофитум

Для цитирования: Шавловская О.А., Романов И.Д. Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите. *Медицинский совет.* 2020;(2):122–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for the treatment of chronic back pain and osteoarthritis

Olga A. Shavlovskaya✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Igor D. Romanov, ORCID: 0000-0002-0756-7961, e-mail: romanov@mma.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The representation of pain syndromes of various localization is very extensive: in the knee and hip joints, this figure reaches 57,8% of the general population, in the shoulder joint 48–84%, and pain in the lower back is experienced by up to 85%. The prevalence of osteoarthritis (OA) increases with age. OA occupies a leading position among all rheumatological diseases, accounting for more than 60–70% of their total number, and is the leading cause of chronic pain syndrome in the older age group. Clinical symptoms of OA are observed in 30–50% of the population in people over 65 years. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drugs for the treatment of pain syndromes. NSAIDs are characterized by a good analgesic effect, but are often the cause of the development of adverse events (NSAIDS). Alternative for the treatment of degenerative-dystrophic lesions of the joints is chondroprotectors (CP). CPs belong to the group of drugs of delayed action of symptomatic therapy (SYSADOA). Among CP, chondroitin sulfate (CS) is considered to be the most acceptable means that can affect metabolic processes in cartilage, synovial and bone tissue, suppressing the synthesis of proinflammatory mediators. The main effects that CS has on the joint in OA are: anti-inflammatory, analgesic, and protective. CS improves the phosphorus-calcium metabolism in cartilage, inhibits enzymes that

violate the structure and function of articular cartilage, inhibits the degeneration of cartilage; stimulates the synthesis of glycosaminoglycans (GAG), normalizes the metabolism of hyaline tissue, promotes the regeneration of cartilage surfaces and the articular bag. The main effects that show CS on the joint in OA: anti-inflammatory, analgesic, protective. Slowing bone resorption, reduces the loss of Ca^{2+} and accelerates the processes of bone repair, inhibits the progression of OA. It has analgesic effect, reduces joint pain, pain at rest and when walking, the severity of inflammation, reduces the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). One of the representatives of medicinal products based on CS is Mucosate (ampoules 1 and 2 ml) containing 100mg of CS in 1ml. A number of studies have demonstrated the effectiveness of therapy with Mucosat in the treatment of patients with low back pain (LBP) using the 2 ml intramuscularly every other day, a course of 25 injections, as well as in the treatment of OA using the 1 ml intramuscularly every other day, starting with the 4th injection – 2 ml every other day, also a course of 25 injections. Recent developments – a new oral form of Mucosate (capsule) containing harpagophytum and the NEM® complex can serve as a supplement to the injectable course of therapy.

Keywords: chronic pain syndrome, chondroitin sulfate, chondroprotectors, chronic low back pain, NEM, harpagophytum

For citation: Shavlovskaya O.A. Romanov I.D. The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for chronic back pain and osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):122–130. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль по-прежнему является одной из актуальных проблем современной медицины. Болезни опорно-двигательной системы, а именно боли в суставах и спине, стоят на первом месте среди причин обращения за медицинской помощью по поводу хронической боли [1, 2]. Болевой синдром в области суставов конечностей и позвоночнике наблюдается у пациентов ревматологического, неврологического и соматического профиля, а также у больных с ортопедической и травматологической патологией. Представленность болевых синдромов различной локализации весьма обширна: боль в коленных и тазобедренных суставах беспокоит до 57,8% [3], в плечевом суставе – 48–84% [4, 5], в нижней части спины – до 85% общей популяции [6], при этом через год от начала заболевания 33% пациентов все еще испытывают умеренную, а 15% – сильную боль в спине [7], а у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой боли в спине наблюдается рецидив [8]. У 15–20% больных, перенесших инсульт, в течение 2–3 месяцев в паретичных конечностях могут развиваться артропатии [9]. Такие артропатии сопровождаются изменением структуры сустава, ограничением подвижности, болевым синдромом и выраженными изменениями окружающих мягких тканей.

Распространенность остеоартрита (ОА) повышается с увеличением возраста. ОА занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя 60–70 % от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей возрастной группы [10]. Так, клинические симптомы ОА наблюдаются в 30–50% случаев у лиц старше 65 лет [4, 11]. Рентгенологические симптомы ОА (остеофиты, сужение межсуставной щели, субхондральный остеосклероз) выявляются как минимум в одном суставе более чем у 80% обследованных больных старше 60 лет [12]. Следует отметить, что не все больные с артралгиями имеют рентгенологические признаки ОА [13]. Так, в исследовании 480 пациентов старше 65 лет с болью в суставах только 50% имели рентгенологическое подтверждение ОА [14].

По данным 3-летнего наблюдения «Исследование остеоартрита/остеопороза на фоне инвалидности» (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability, ROAD), распространенность сочетанных нарушений опорно-двигательного аппарата (ОА коленных суставов и поясничный спондилез) наблюдается у 42% популяции [15].

Немаловажным аспектом, который все чаще подлежит обсуждению, является инвалидизация вследствие хронического болевого синдрома. В одном из последних систематических обзоров источников восьми баз данных и Google Scholar была предпринята попытка установить взаимосвязь между проприоцепцией, болью и инвалидизацией у людей с неспецифической болью в пояснице [16]. Проведен поиск литературы, включавший 3067 записей, 14 исследований были включены в метаанализ; значимого коэффициента корреляции между любыми параметрами проприоцепции и болью или инвалидностью метаанализ не выявил ($p > 0,05$). Сделан вывод, что активное чувство репозиции сустава и порог обнаружения пассивного движения не коррелируют с болью и инвалидностью у людей с неспецифической болью в пояснице [16].

В основе дегенеративного процесса лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [17]. В качестве первопричины неспецифической боли в спине (НБС) большинство исследователей называют дегенеративно-дистрофическое поражение межпозвоночных дисков и фасеточных суставов, далее в патогенез вовлекаются связочный аппарат, мышцы, фасции, а также спинномозговые корешки и нервы [18]. Гипертрофия связок и стойкий мышечный спазм вызывают изменение биомеханики движений и нарушение осанки, которые, в свою очередь, поддерживают текущий патологический процесс [19].

Возникновение болевого синдрома обусловлено различными механизмами, и прежде всего развитием воспалительного процесса. Важная роль в патогенезе боли при ОА принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Воспаление участвует в дегенерации хряща за счет гиперпродукции провоспалительных

цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и других, которые способствуют активации ряда ферментов (коллагеназы, агреканызы, эластазы, простагландина (ПГ) E2 и пр.), повреждающих коллаген и протеогликаны. Важнейшим классом ферментов, разрушающих ткань хряща, являются матриксные металлопротеиназы (ММП) [20].

Несомненный интерес вызывает поиск новых средств, сопоставимых по эффективности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но с лучшим профилем безопасности. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Но многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты (в частности, ЦОГ-1), что вызывает развитие серьезных осложнений, в том числе ulcerации желудочно-кишечного тракта, кровотечения, кардиотоксичность и др. [21]. Поэтому в лечении коморбидной патологии проблема выбора наиболее подходящих препаратов стоит особенно остро.

Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов (ХП). ХП – структурные элементы (гликозаминогликаны, ГАГ) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща, способные оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, угнетая воспаление в тканях сустава, улучшающие фосфорно-кальциевый обмен [22, 23]. Группа лекарственных препаратов (хондропротекторы) в 2003 г. была выделена Европейской антиревматической лигой (*European League Against Rheumatism*; EULAR) [24] и отнесена к препаратам замедленного действия симптоматической терапии ОА (*Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*; SYSADOA) [25], которая включена в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [26]. EULAR были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с ОА [27]. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*; ESCEO) разработан Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [14], где применение ХП составляет основную часть базового лечения (Шаг 1).

В последние годы был проведен ряд клинических и экспериментальных исследований по изучению препаратов группы SYSADOA. Наиболее изученным представителем этой группы является хондроитин сульфат (ХС). Фармацевтическая субстанция имеет международное непатентованное название (МНН) хондроитин сульфат, химическое название – хондроитин-4-(гидрогенсульфат), относится к фармакологической группе «Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани». Основное фармакологическое действие – хондростимулирующее, хондропротективное. ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит

процессы дегенерации хрящевой ткани, стимулирует синтез ГАГ, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Одним из представителей данной группы лекарственных средств является отечественный препарат Мукосат®, основное действующее вещество которого – хондроитин сульфат¹. Препарат относится к группе стимуляторов репарации тканей. Показаниями к применению служат заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз (остеоартрит), межпозвоночный остеохондроз (артроз межпозвоночных сочленений).

Мукосат® представлен в нескольких формах выпуска лекарственного препарата (ЛП) и биологически активной добавки к пище (БАД): 1) Мукосат® (ЛП) раствор для внутримышечного введения (ампулы 1 и 2 мл), содержащий в 1 мл 100 мг ХС²; 2) Мукосат® (БАД) капсулы для приема внутрь, содержащие 25 мг ХС, 125 мг глюкозамина сульфата (ГС), 200 мг экстракта корня гарпагофитума, 125 мг комплекса NEM® (запатентованная разработка)³; 3) Мукосат® (ЛП) мазь для наружного применения 5%, содержащая 0,05 г ХС⁴. После внутримышечного введения ХС быстро распределяется. Уже через 30 минут после инъекции он в значительных концентрациях обнаруживается в крови. Максимальная концентрация (C_{max}) ХС в плазме достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2 суток. ХС накапливается главным образом в хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не служит препятствием для проникновения препарата в полость сустава при внутримышечном введении⁵.

ОПЫТ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ МУКОСАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Поскольку аутоиммунный артрит животных является аналогом ревматоидного артрита у человека и они имеют единые закономерности развития ревматоидного воспаления и коррекции, возможна экстраполяция полученных экспериментальных данных в клинику [28].

В одном из исследований для консервативного лечения аутоиммунного артрита с целью повышения биодоступности ЛП Мукосат® вводили в полость сустава 0,1 мл один раз в 3 дня общим курсом 5 инъекций [28]. Наблюдение проведено на 40 кроликах породы шиншилла русская с индуцированным аутоиммунным артритом. Динамику состояния оценивали по результатам лабораторных анализов (СОЭ, сдвиг в формуле крови), показателям локальных воспалительно-дегенеративных процессов в суставе (уровню общего цитоза, качественному составу клеточных элементов содержимого суставной полости), параметрам изменений в обмене соединительной ткани (уровню ГАГ), показателям морфометрического исследова-

¹ Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (ампулы). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5656.htm.

² Там же

³ Регистрационное удостоверение RU.77.99.88.003.E.001059.03.18 на БАД Мукосат®(капсулы). Режим доступа: <https://mukosat.ru>; https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_96953.htm.

⁴ Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (мазь). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/prep_index_id_633681.htm.

⁵ Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (ампулы). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5656.htm.

ния тканей коленных суставов (параартикулярных тканей, хряща и субхондральной кости). После проведенного лечения отмечено улучшение общего состояния животного на фоне улучшения клинической картины (уменьшения отека и температуры пораженного сустава), отмечались положительные сдвиги в лабораторных показателях. Курс из 5 инъекций Мукосата, вводимых один раз в 3 дня, купировал клинические проявления экспериментального аутоиммунного артрита, что было подтверждено положительными сдвигами в общелабораторных, биохимических и морфогистохимических исследованиях состояния соединительнотканых суставных структур [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ МУКОСАТА В ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Клинические данные убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности ХС, что было подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований, метаанализов и независимых обзоров, в т.ч. Кокрановского обзора, посвященного анализу терапии препаратами ХС [29–32].

В одном из проведенных исследований, целью которого было определение эффективности и безопасности Мукосата в терапии НБС [19], проанализированы данные медицинской документации пациентов с хронической НБС. В поликлинических условиях 46 больным внутримышечно вводился Мукосат® по 2 мл через день № 25. В ходе терапии состоялись 4 визита: на 1-й, 10-й, 25-й день и через 3 месяца после окончания курса лечения. Динамика состояния оценивалась на основании показателей выраженности болевого синдрома в покое и при движении по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), выраженности симптомов Ласега и Вассермана, степени ограничения подвижности в поясничном отделе позвоночника. Безопасность терапии оценивали на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), данных физикального обследования и коагулограммы. Внутримышечное введение Мукосата (2 мл) привело к достоверному снижению выраженности болевого синдрома, увеличению подвижности в поясничном отделе позвоночника, сокращению дозы ранее применяемых НПВС к концу курса исследования. Положительные результаты проводимой терапии сохранялись через 3 месяца после окончания курса лечения. В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие значимых НЯ [19].

В другом исследовании была дана сравнительная оценка терапии больных с НБС [33]. В группе контроля ($n = 45$) лечение проводилось с применением антидепрессантов, антиконвульсантов, физиотерапии, блокад с 1%-м лидокаином № 5 через день. В основной группе ($n = 30$) дополнительно вводили Мукосат® по 2 мл внутримышечно паравертебрально и периартикулярно в области фасеточных суставов с последующим внутримышечным введением Мукосата № 10. Динамика состояния оценивалась при помощи показателей Шкалы хронической боли (Chronic Pain Grade Scale, CPGS) через 12 и 30 дней по

степени выраженности болевого синдрома, степени ограничения объема движений. В ходе исследования статистически значимые различия между группами получены на 12-й день терапии по выраженности болевого синдрома ($p = 0,02$): в основной группе боль уменьшилась на 3,2 балла, в группе сравнения – на 1,5 балла. На 30-й день получены статистически значимые различия ($p = 0,03$) по уменьшению выраженности болевого синдрома: снижение на 50% и более было отмечено в основной группе у 60% больных, в группе сравнения – у 26,7%. Таким образом, авторы исследования показали, что назначение ХП (Мукосат®) увеличивает эффективность терапии НБС и может быть целесообразным с точки зрения воздействия на различные патологические звенья хронического болевого синдрома [33].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ МУКОСАТА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Рекомендации экспертов Международного общества по изучению ОА (*Osteoarthritis Research Society International, OARSI*) [34] включают применение ХС для лечения пациентов с гонартрозом (ГА) и подтверждают, что ХС обладает выраженным терапевтическим эффектом в купировании болевого синдрома.

В одном из проведенных исследований дана оценка эффективности и переносимости Мукосата у больных с ГА [35]. Основную группу составили 49 женщин с ГА II ст. по Келлгрэну-Лоуренсу, средний возраст $52,4 \pm 7,9$ года, длительность заболевания $8,6 \pm 5,8$ года, среди коморбидных состояний выявлены гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ожирение (индекс массы тела $30,5 \pm 4,8$ кг/м²); в контрольную группу были включены 15 женщин с ГА II ст. по Келлгрэну-Лоуренсу, не получавшие препараты с ХП за 6 мес до начала лечения, средний возраст $53,8 \pm 6,4$ года, длительность заболевания $7,7 \pm 4,9$ года, ожирение (индекс массы тела $29,2 \pm 3,3$ кг/м²). Все пациентки на момент включения в исследование принимали НПВП. Мукосат® назначался по схеме: 1 мл внутримышечно через день, начиная с 4-й инъекции – 2 мл через день, курсом 25 инъекций. Оценку состояния проводили через 3, 8 и 12 недель терапии, используя шкалы оценки боли (ВАШ, индекс WOMAC), потребность в применении НПВП, переносимость ЛП и НЯ. Динамика показателей: на 3-й неделе 18% прекратили прием НПВП, до 8-й недели НПВП «по требованию» принимали 54%, на 12-й неделе 72% отказались от приема НПВП; к 12-й неделе уменьшение боли по ВАШ отмечено в 67% (исходно $60,2 \pm 10,1$ мм vs 12 нед. $35,5 \pm 10,0$ мм), по индексу WOMAC (показатели боль, скованность, функция) – в 60% случаев. Выраженная боль при ходьбе к 12-й неделе исчезла у 67% больных. НЯ не выявлено. Как «отличный и хороший» эффект от терапии Мукосатом оценили 66% участников. Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность (64,1%), хорошую переносимость (97,6%), противовоспалительное и обезболивающее действие (63,9%) инъекционной формы Мукосата в лечении больных с ГА [35].

ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ МУКОСАТА

Новая пероральная форма Мукосата (капсулы) относится к БАДам и содержит ХС и ГС, экстракт корня гарпагофитума и комплекс NEM® (запатентованная разработка)⁶. Входящий в состав гарпагофитум распростертый или мартиния душистая (*Harpagophytum procumbens*) относится к многолетним растениям и обладает противовоспалительным, хондропротекторным и обезболивающим действием [36, 37]. Следует детально описать эффекты гарпагофитума и комплекса NEM®, входящих в состав капсул Мукосата.

Гарпагофитум распростертый / мартиния душистая (*Harpagophytum procumbens*)

В ряде экспериментальных исследований была показана противовоспалительная активность гарпагофитума. Гарпагозид является одним из биологически активных компонентов *Harpagophytum procumbens* и обладает противовоспалительными свойствами. Так, в открытом клиническом исследовании [38] с участием 75 пациентов с артрозом тазобедренного или коленного сустава назначался прием водного раствора препарата, содержащего 50 мг гарпагозида, в течение 12 недель. Оценку состояния проводили с помощью ВАШ и индекса WOMAC. На фоне терапии получена положительная динамика: уменьшение как каждого из показателей индекса WOMAC (23,8% для индекса боли, 22,2% для индекса жесткости и 23,1% для индекса физических функций), так и общего индекса WOMAC, который был снижен на 22,9%. Интенсивность боли по ВАШ снизилась на 25,8%, боль при пальпации – на 45,5%, боль, вызывающая ограничение подвижности, – на 35%, боль-крепитация в суставе – на 25,4%. Результаты данного исследования показывают, что водный экстракт проявил клинически благоприятный эффект в лечении ОА [38].

В другом исследовании [39] проведен «поиск молекулярных мишеней» для активных веществ, содержащихся в *Harpagophytum procumbens*. Применялся 60%-й спиртовой раствор экстракта гарпагофитума с целью оценить влияние вещества на экспрессию и высвобождение основных провоспалительных медиаторов в стимулированных LPS-моноцитах человека и внутриклеточных сигнальных путях, участвующих в воспалении. Было продемонстрировано, что экстракт гарпагофитума дозозависимо ингибировал высвобождение TNFα, а также ИЛ-6, ИЛ-1β и ПГ, а также препятствовал экспрессии мРНК TNFα и ИЛ-6 в моноцитах человека и ЦОГ-2. Кроме того, экстракт гарпагофитума ингибировал LPS-стимулированную активность транскрипции генов, опосредованную AP-1, и связывание с элементами ответа AP-1. Однако экстракт не оказывал влияния на LPS-индуцированное связывание ядерного фактора-kB, на LPS-индуцированную деградацию IκBα или на LPS-индуцированную активацию митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) в моноцитах человека.

Полученные данные свидетельствуют о том, что стандартизированный спиртовой раствор гарпагофитума подавляет индукцию экспрессии провоспалительных генов, возможно, блокируя путь AP-1, что является доказательством возможного механизма действия этого противовоспалительного препарата [39]. В последующих исследованиях было также продемонстрировано влияние гарпагозида и гарпагида на секрецию TNFα в недифференцированных и дифференцированных THP-1 клетках в условиях воспаления, а также их влияние на миграцию клеток в воспаленную ткань. Неоднозначный эффект гарпагозида и гарпагида указывает на их иммуномодулирующую функцию, которая способствует облегчению миграции клеток в воспаленную ткань, в результате чего также была обнаружена противовоспалительная активность резидентных макрофагов [40].

В одном из последних исследований [41] использовали модель воспаления при ОА (in vitro) для изучения способности гарпагозида подавлять продукцию воспалительных цитокинов/хемокинов, таких как ИЛ-6 и матриксные деградирующие протеазы. За основу были взяты вероятные мишени гарпагозида в первичных хондроцитах ОА человека. Перед стимуляцией интерлейкина ИЛ-1β хондроциты ОА предварительно обрабатывали гарпагозидом. Гарпагозид существенно изменил общий профиль экспрессии хемокинов в стимулированных ИЛ-1β ОА-хондроцитах. Гарпагозид не ингибировал ИЛ-1-индуцированную активацию NF-kB и C/EBPβ транскрипционных факторов, но подавлял ИЛ-1β-индуцированную фракцию, фосфорилирование и ДНК-связывающую активность c-FOS, одного из основных компонентов AP-1 транскрипционных факторов. Настоящее исследование предполагает, что гарпагозид оказывает выраженное противовоспалительное действие посредством ингибирования воспалительных медиаторов, которые отвечают за подавление активности c-FOS/AP-1 в хондроцитах ОА при патологических состояниях [41]. Таким образом, установлено, что гарпагозид оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию многих цитокинов/хемокинов, таких как ИЛ-6 и хрящевой деградирующий фермент MMP-13, блокируя активацию фактора транскрипции c-FOS/AP-1 в первичных хондроцитах ОА человека. Полученные результаты могут способствовать лучшему пониманию потенциала гарпагозида в терапии ОА.

Приведен систематический обзор рандомизированных клинических исследований, который включал в себя данные о лечении ОА в Бразилии лекарственными препаратами на основе трав в сопоставимых группах (плацебо или контроль) [42]. Использовали термины для включения всех форм ОА в сочетании с растительными лекарствами. Поиск осуществлялся в таких электронных базах данных, как Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, Health Star, AMED, база данных области комплементарной медицины Cochrane, LILACS; Cab abstracts, Clinical trial.gov, реестр испытаний ВОЗ и тезисы Банка Бразилии (CAPES). Охвачен период до 31 января 2016 г., без ограничений в отношении языка или статуса публикации. Было установлено, что в Бразилии для лечения ОА продается 13 лекар-

⁶ Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (ампулы). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5656.htm.

ственных препаратов для перорального приема, изготавливаемых из трав (порошок, экстракт, сырой препарат, стандартизированная смесь), одним из которых является *Naagarophytum procumbens* [42]. Большинство исследований (стратегий назначения ЛП), включенных в обзор, посвящены исключительно применению *Naagarophytum procumbens*. Проведенный систематический анализ позволил авторам предоставить новые данные и расширить спектр назначения эффективных и безопасных растительных ЛП для лечения ОА в Бразилии.

Таким образом, можно заключить, что гарпагозид, являясь природным иммуномодулятором, может усиливать эффект хондропротекторов (ХС и ГС), входящих в состав пероральной формы Мукосата (капсулы).


Натуральная яичная мембрана (natural eggshell membrane – NEM®)

Другим активным компонентом Мукосата (капсулы) является натуральная яичная мембрана (Natural Eggshell Membrane – NEM®) – новаторская пищевая добавка, содержащая натуральные ГАГ и белки, необходимые для поддержания суставов и соединительной ткани в здоровом состоянии. С целью оценки эффективности и безопасности NEM® и влияния на болевой синдром проведены два открытых клинических исследования с участием больных ОА [43]. «Исследование-1» (без контрольной группы) включало 11 человек, которые на протяжении 4 недель получали перорально NEM® 500 мг в день; «Исследование-2» (с контрольной группой) включало 28 человек, также получавших перорально NEM 500 мг в день. Получены статистически значимые изменения в «Исследовании-1» (рег. № испытания NCT00750230): выраженный клинический эффект отмечен на 7-й день по показателям «гибкости» (увеличение на 27,8%; $p = 0,038$), а на 30-й день – по «общей боли» (снижение на 72,5%; $p = 0,007$), «гибкости» (увеличение на 43,7%; $p = 0,006$) и по «боли, связанной с объемом движений» (снижение на 75,9%; $p = 0,021$). Выраженный клинический эффект сохранялся и на сроке 30 дней «по боли» (снижение на 30,2%; $p = 0,0001$). Выявлены статистически значимые изменения в «Исследовании-2» (рег. № испытания NCT00750854): выраженный клинический эффект отмечен на 7-й день в обеих группах по показателю «боль» (в группе 1 – снижение на 18,4%; $p = 0,021$; в группе 2 – снижение на 31,3%; $p = 0,014$). Клинически значимой разницы между результатами обеих групп на сроке 7 дней не было, поэтому группа 2 в дальнейшем перешла в группу 1 до конца исследования. Значительный терапевтический эффект сохранялся и на сроке 30 дней по боли (снижение на 30,2%; $p = 0,0001$). НЯ не выявлены, что свидетельствует о хорошей переносимости терапии. Сделан вывод, что прием 500 мг NEM® один раз в день значительно уменьшает боль, эффект может расцениваться как «быстрый» (через 7 дней) и как «продолжительный» (отмечался и через 30 дней). Клинически значимые результаты были также получены при анализе опросника, который показал, что большей частью пациентов, пролеченных NEM®, получен должный терапевтический эффект [43].

Дальнейшие исследования проведены по оценке влияния водного раствора экстракта NEM® (NEM®-AQ) на продукцию цитокинов в культурах мононуклеарных клеток периферической крови (повышенное подавление уровня ФНО- α после переваривания *in vitro*) [44]. Имитация процесса пищеварения осуществлялась по схеме: готовили «пищеварительную» смесь (NaHCO_3 , пепсин, панкреатин, желчные соли свины) и окончательный продукт, затем полученный в результате имитации пищеварения субстрат смешали с физиологическим раствором для получения итоговой концентрации NEM® в 100 г/л. В ходе исследования было показано, что NEM®-AQ либо продукт NEM, прошедший через пищеварение в условиях *in vitro* (NEM®-IVD), может оказывать влияние на межклеточные связи в результате воздействия как специфического митогена Т-клеток фитогемагглютинаина, так и митогена фитолакки, и что это влияние может быть частично опосредовано через снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО- α . Авторами сделан вывод, что подавление выработки ФНО- α в присутствии NEM®-IVD создает предпосылки для использования NEM® в качестве противовоспалительного средства [44].

Недавно в Германии завершилось открытое клиническое исследование по оценке эффективности терапии NEM® в отношении больных с ГА и ОА тазобедренного сустава [45]. В исследование вошли 44 пациента (средний возраст $67,1 \pm 14,0$ лет), которые получали перорально NEM® 500 мг один раз в день в течение 8 недель. Динамика состояния оценивалась на 10-й, 30-й и 60-й день с использованием индекса WOMAC. Результаты: добавление NEM® вызвало выраженный отклик на лечение по сравнению с исходным уровнем через 10 дней (улучшение от 8,6% до 18,1%), через 30 и 60 дней – по всем 9 вопросам, связанным с болью (улучшение от 22,4 до 35,6%), через 30 и 60 дней – по скованности (улучшение от 27,4 до 29,3%). Более 59% пациентов оценили эффективность NEM® как «хорошую» или «очень хорошую» после 60 дней приема БАД; 75% врачей оценили эффективность лечения через 60 дней как «более чем умеренную» или как «значительное улучшение» относительно исходного уровня. Во время исследования НЯ не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость терапии [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность терапии препаратом Мукосат® при лечении больных с НБС по схеме 2 мл внутримышечно через день, курсом 25 инъекций, а также при лечении ОА по схеме 1 мл внутримышечно через день, начиная с 4-й инъекции – 2 мл через день, также курсом 25 инъекций. Последняя разработка – новая пероральная форма Мукосата (капсулы) – может послужить дополнением к инъекционному курсу терапии, так как содержащиеся в ней активные компоненты (гарпагофитум и NEM®) могут усиливать эффект хондропротекторов. 

Поступила / Received 11.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2020
Принята в печать / Accepted 27.01.2020

Список литературы

- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444.
- Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäker C., Endres H.G. et al. Prevalence of Self-Reported Pain, Joint Complaints and Knee or Hip Complaints in Adults Aged ≥ 40 years: a Cross-Sectional Survey in Herne, Germany. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753.
- Murphy R., Carr A. Management of Shoulder Pain in General Practice. *InnovAIT: Education and inspiration for general practice*. 2009;2(7):402–407. doi: 10.1093/innovait/inp044.
- Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;7:1–37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673>.
- Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low Back Pain in Primary Care: Costs of Care and Prediction of Future Health Care Utilization. *Spine*. 2010;35(18):1714–1720. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f.
- Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juul C. Neurophysiological Pain Education for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594.
- McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011. pii: 1102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549023>.
- Балуева Т.В., Гусев В.В., Львова О.А. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта. *РМЖ*. 2013;(21):1044–1045. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Effektivnosty_prime-neniya_hondroprotektorov_pri_bolevom_sindrome_v_plechevom_sustave_v_vosstanovitelnom_periode_insulyta.
- Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. *Современная медицина*. 2018;1(9):183–186. Режим доступа: <http://www.centremp-lnr.su/media/books/IKB5-SSP.pdf>.
- Benzon H.T., Raja S.N., Liu S.S., Fishman S.M., Cohen S.P. *Essentials of Pain Medicine*. Fourth edition. Philadelphia, PA, Elsevier; 2018. 688 p. doi: 10.1016/C2014-0-03837-3.
- Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W.J., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR Recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1125–1135. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
- Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н., Шавловская О.А. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у больных старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):135–141. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/terapevticheskij_arhiv_terapevticheskij_arhiv_-12-2019/
- Bruyere O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. 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). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
- Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005–2015. *Modern Rheumatology*. 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
- Lin J., Halaki M., Rajan P., Leaver A. Relationship between Proprioception and Pain and Disability in People With Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis. *SPINE*. 2019;44(10):E606–E617. doi: 10.1097/brs.0000000000002917.
- Мезенова Т.В. Форсифицированная терапия остеоартрита: расширяя границы возможно-го. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(5):91–95. doi: 10.17116/hirurgia2018591-95.
- Ebert M.H., Kerns R.D. (eds.) *Behavioral and Psychopharmacologic Pain Management*. Cambridge, Cambridge University Press; 2010. doi: 10.1017/CBO9780511781445.
- Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12–15. doi: 10.17116/jnevro201911903112.
- Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Verges J., Pelletier J.P. Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
- Наумов А.В., Ткачева О.Н. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):81–87. doi: 10.26442/terarkh201890581-87.
- Шавловская О.А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):98–104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А., Стаховская Л.И., Рудаков К.В. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137–143. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth V., Bijlsma J.W.J., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
- Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606–609. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008.
- Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
- Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;(4):2–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekome-datsiy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartrit-om_2019_goda.
- Белова С.В., Карякина Е.В. Патент на изобретение «Способ локальной терапии аутоиммунного артрита». RU № 2347572 от 27.02.2009. Режим доступа: https://www1.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2347572&TypeFile=html.
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфата: акцент на безопасность его применения. *Фарматека*. 2018;S2:12–19. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s2.12-19.
- Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Миофасциальная боль – современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена. *Практическая медицина*. 2019;17(7):8–17. doi: 10.32000/2072-1757-2019-7-8-16.
- Шавловская О.А., Кузнецов С.Л. Инъекционная форма хондроитина сульфата в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):126–133. doi: 10.17116/jnevro2019119051126.
- Федотова А.В., Миронова О.П. Хондропротектор Мукосат в интегрированном подходе к лечению пациентов с неспецифической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):133–137. doi: 10.17116/jnevro2018118091133.
- Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Седых Д.В., Козлова Т.Ю., Лапшина О.В. Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине. *Доктор. Ру*. 2019;(6):27–30. doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Гулиева Г.И., Койчуев А.А., Гулиева Л.А. Мукосат в лечении остеоартрита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):111–115. doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
- Савустьяненко А.В. Эффективность экстракта маринии душистой (Сустамар) при остеоартритах, поясничной боли и фибромиалгии: обзор исследований. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014;3(15):45–53. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39271>.
- Савустьяненко А.В. Применение экстрактов маринии душистой (Harpagophytum procumbens) при суставной боли вследствие остеоартрита, остеоартроза, неспецифической поясничной боли и фибромиалгии: результаты метаанализов и обзоров. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2016;1(21):35–40. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42624>.
- Wegener T., Lüpke N.-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytother Res*.

- 2003;17(10):1165–1172. doi: 10.1002/ptr.1322.
39. Fiebich B.L., Muñoz E., Rose T., Weiss G., McGregor G.P. Molecular Targets of the Antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. *Phytother Res.* 2012;26(6):806–811. doi: 10.1002/ptr.3636.
 40. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia.* 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.
 41. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthop Res.* 2017;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
 42. Moura Mdel G., Lopes L.C., Biavatti M.W., Busse J.W., Wang L., Kennedy S.A. et al. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2016;5:86. doi: 10.1186/s13643-016-0261-1.
 43. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging.* 2009;4:235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
 44. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- α levels after in vitro digestion. *Journal of Medicinal Food.* 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
 45. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM[®] Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis.* 2014;3(3):136. doi: 10.4172/2167-7921.1000136.
-
- ## References
1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
 2. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444.
 3. Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäker C., Endres H.G. et al. Prevalence of Self-Reported Pain, Joint Complaints and Knee or Hip Complaints in Adults Aged \geq 40 years: a Cross-Sectional Survey in Herne, Germany. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753.
 4. Murphy R., Carr A. Management of Shoulder Pain in General Practice. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice.* 2009;2(7):402–407. doi: 10.1093/innovait/inp044.
 5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid.* 2010;7:1–37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673>.
 6. Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low Back Pain in Primary Care: Costs of Care and Prediction of Future Health Care Utilization. *Spine.* 2010;35(18):1714–1720. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f.
 7. Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juhl C. Neurophysiological Pain Education for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2018;34(8):778–786. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594.
 8. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011;2011. pii: 1102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549023>.
 9. Balueva T.V., Gusev V.V., L'vova O.A. Effectiveness of the use of chondroprotectors for the treatment of pain syndrome in shoulder joint during the stroke recovery period. *RMZH = RMJ.* 2013;2(1):1044–1045. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Effektivnosty_premeniya_hondroprotektorov_pri_bolevom_sindrome_v_plechevom_sustave_v_vosstanovitelnyom_periode_insulyta.
 10. Zakirova D.R., Burganov E.R., Gainutdinov A.R., Khuzina G.R. Phenotypic classification of osteoarthritis and the possibility of pathogenetic therapy. *Sovremennaya Meditsina = Modern Medicine.* 2018;1(9):183–186. (In Russ.) Available at: centrep-lnr.surmedia/books/IKB5-SSP.pdf.
 11. Benzon H.T., Raja S.N., Liu S.S., Fishman S.M., Cohen S.P. *Essentials of Pain Medicine.* Fourth edition. Philadelphia, PA, Elsevier; 2018. 688 p. doi: 10.1016/C2014-0-03837-3.
 12. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W.J., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR Recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125–1135. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
 13. Naumov A.V., Khovasova N.O., Moroz V.I., Tkacheva O.N., Shavlovskaya O.A. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(12):135–141. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/terapevticheskiy_arhiv_terapevticheskiy_arhiv_-12-2019/klinicheskoe_znachenie_i_vozmozhnosti_terapii_osteoartrita_u_bolnykh_starcheskoy_asteniiy/ https://con-med.ru/magazines/terapevticheskiy_arhiv_terapevticheskiy_arhiv_-12-2019/
 14. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. 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). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 15. Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005–2015. *Modern Rheumatology.* 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
 16. Lin J., Halaki M., Rajan P., Leaver A. Relationship between Proprioception and Pain and Disability in People With Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis. *SP.* 2019;44(10):E606–E617. doi: 10.1097/brs.0000000000002917.
 17. Mezenova T.V. Forced osteoarthritis therapy: expanding the scope of the possible. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;5(9):91–95. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2018591-95.
 18. Ebert M.H., Kerns R.D. (eds.) *Behavioral and Psychopharmacologic Pain Management.* Cambridge, Cambridge University Press; 2010. doi: 10.1017/CBO9780511781445.
 19. Istomina E.V., Shikhkerimov R.K. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(3):12–15. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911903112.
 20. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Verges J., Pelletier J.P. Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. *Molecules.* 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
 21. Naumov A.V., Tkacheva O.N. Use of a glycosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDs. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(5):81–87. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890581-87.
 22. Shavlovskaya O.A. Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2017;89(5):98–104. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
 23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A., Stakhovskaya L.I., Rudakov K.V. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):137–143. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
 24. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W.J., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIStI). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
 25. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):606–609. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008.
 26. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
 27. Alekseeva L.I. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ.* 2019;4(2):2–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda.
 28. Belova S.V., Karyakina E.V. Patent for invention "Local therapy method for antigen-induced arthritis" RU No. 2347572 of February 27, 2009. (In Russ.) Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2347572&TtypeFile=html.
 29. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Addition to the modern arsenal of agents for the therapy of osteoarthritis. Domestic chondroitin sulfate preparation: emphasis on the

- safety of its application. *Farmateka*. 2018;52:12–19. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.s2.12-19.
30. Khabirov F.A., Khabirova Yu.F. Myofascial pain – modern problems of diagnosis and treatment in practice of a primary care physician. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(7):8–17. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2019-7-8-16.
 31. Shavlovskaya O.A., Kuznetsov S.L. Chondroitin sulfate injection in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5):126–133. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2019119051126.
 32. Fedotova A.V., Mironova O.P. The chondroprotector mucosat in an integrated approach to the treatment of nonspecific back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):133–137. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2018118091133.
 33. Antipenko E.A., Erokhina M.N., Sedyshev D.V., Kozlova T.Yu., Lapshina O.V. Localized chondroprotective therapy as a part of comprehensive treatment for chronic back pain. *Doctor. Ru*. 2019;(6):27–30. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
 34. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
 35. Guliyeva G.I., Koichuev A.A., Guliyeva L.A. Mucosat in treatment of osteoarthritis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;12:111–115. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia201812111.
 36. Savustyanenko A.V. Efficacy of Harpagophytum procumbens extract in osteoarthritis, low back pain and fibromyalgia: a review of researches. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*. 2014;3(15):45–53. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39271>.
 37. Savustyanenko A.V. The use of devil's claw extracts (*Harpagophytum procumbens*) in joint pain due to osteoarthritis, nonspecific low back pain and fibromyalgia: the results of meta-analyses and reviews. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*. 2016;1(21):35–40. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42624>.
 38. Wegener T., Lüpke N.-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytother Res*. 2003;17(10):1165–1172. doi: 10.1002/ptr.1322.
 39. Fiebich B.L., Muñoz E., Rose T., Weiss G., McGregor G.P. Molecular Targets of the Antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. *Phytother Res*. 2012;26(6):806–811. doi: 10.1002/ptr.3636.
 40. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia*. 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.
 41. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthop Res*. 2017;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
 42. Moura Mdel G., Lopes L.C., Biavatti M.W., Busse J.W., Wang L., Kennedy S.A. et al. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2016;5:86. doi: 10.1186/s13643-016-0261-1.
 43. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging*. 2009;4:235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
 44. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- α levels after in vitro digestion. *Journal of Medicinal Food*. 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
 45. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM[®] Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis*. 2014;3(3):136. doi: 10.4172/2167-7921.1000136.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии Научно-технологического парка биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Романов Игорь Дмитриевич, врач-невролог, Университетская клиническая больница № 3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; e-mail: romanov@mma.ru

Information about the authors:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Department of Neurology, Biomedical Science & Technology Park, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Igor D. Romanov, Neurologist, University Clinical Hospital No. 3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: romanov@mma.ru