

## Оценка эффективности и безопасности терапии препаратом хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов

© Р.И. САДЫКОВ, И.Ф. АХТЯМОВ

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

Значительное количество исследований достаточно убедительно доказывает эффективность и безопасность монотерапии с применением хондроитина сульфата (ХС), однако варианты адьювантной терапии позволяют расширить возможности амбулаторного лечения ранних стадий остеоартроза.

**Цель исследования.** Оценить симптом-модифицирующие эффекты двухмесячного лечения парентеральной формой ХС (Мукосат) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных и/или тазобедренных суставов при различных сочетаниях адьювантной терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 70 пациентов с первичным и/или посттравматическим односторонним/двусторонним ОА коленного и/или тазобедренного суставов I–II рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawrence. Выраженность болевого синдрома по 100-миллиметровой ВАШ составила 50 мм и выше, по суммарному индексу Лекена — 5 баллов и более. В основную группу вошли 40 пациентов, которые получали Мукосат (60 сут), из них 9 (22,5%) больным дополнительно были назначены НПВП. В группу сравнения включили 30 пациентов, которым назначали внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. Всем пациентам были проведены: клиническо-функциональное обследование по оценочным шкалам (ВАШ, суммарный индекс Лекена, индекс WOMAC, опросник состояния здоровья EQ-5D), лабораторная диагностика (в том числе этапное определение ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), рентгенография, оценка нежелательных явлений при 5 визитах.

**Результаты и заключение.** Применение ХС приводит к уменьшению суставной боли и нормализации функционального состояния опорно-двигательного аппарата. Достоверно более длительный период без боли при высоком профиле безопасности курса за счет снижения потребности в НПВП является преимуществом терапии препаратом «Мукосат» и обосновывает его применение для стартовой терапии. Перспективным для оптимизации терапии и вторичной профилактики обострений ОА может явиться комбинация ХС с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты. Целесообразно продолжение исследований в данном направлении.

**Ключевые слова:** остеоартроз, хондроитина сульфат, боль.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Садыков Р.И. — e-mail: rustiksadykov@mail.ru\*

Ахтямов И.Ф. — e-mail: yalta60@mail.ru

\* — автор, ответственный за переписку

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф. Оценка эффективности и безопасности терапии препаратом хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;7:76–81.  
<https://doi.org/10.17116/hirurgia202007176>

## Efficacy and safety of chondroitin sulfate therapy in patients with knee and hip osteoarthritis

© R.I. SADYKOV, I.F. AKHTYAMOV

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate symptom-modifying effects of a two-month parenteral therapy with chondroitin sulfate («Mucosat») in patients with knee and/or hip osteoarthritis (OA) in various combinations of adjuvant therapy.

**Material and methods.** There were 70 patients with primary and/or post-traumatic unilateral/bilateral knee and/or hip osteoarthritis (Kellgren-Lawrence grade I-II). Pain syndrome severity was assessed as  $\geq 50$  mm (100-mm VAS), total Leken's index -  $\geq 5$  points. The main group comprised 40 patients who received Mucosat for 60 days. NSAIDs were additionally prescribed in 9 (22.5%) of these patients. The control group included 30 patients with intra-articular injection of hyaluronic acid. All patients underwent clinical and functional examination (rating scales VAS, Leken's total index, WOMAC index, EQ-5D health questionnaire), laboratory diagnosis (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), X-ray examination, assessment of adverse events at 5 visits.

**Results and conclusion.** Administration of chondroitin sulfate is associated with reduced local pain syndrome and functional normalization of musculoskeletal system. Prolonged pain-free period with high safety profile due to reduced need for NSAIDs is an advantage of Mucosat therapy. Thus, this drug may be recommended for initial therapy. A combination of chondroitin sulfate with

intra-articular injection of hyaluronic acid may be perspective for optimization of therapy and secondary prevention of exacerbations of OA. Further research is required.

**Keywords:** *osteoarthritis, chondroitin sulfate, pain.*

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sadykov R.I. — e-mail: rustiksadykov@mail.ru\*

Akhtyamov I.F. — e-mail: yalta60@mail.ru

\* — corresponding author

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sadykov RI, Akhtyamov IF. To evaluate the efficacy and safety of chondroitin sulfate therapy in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;7:76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007176>

Остеоартроз (ОА) (по международной классификации — остеоартрит) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность ОА составляет 11—13% в популяциях разных стран. В России количество страдающих заболеванием составляет 14,3 млн. При этом за последние годы распространенность ОА в РФ возросла на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость — более чем на 20%, ожидается больший рост, что связывают с увеличением продолжительности жизни населения, наличием избыточной массы тела [2, 3]. При ОА поражаются прежде всего нагруженные суставы (коленные и тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни пациентов из-за постоянного болевого синдрома и является серьезной социально-экономической проблемой. Известно, что болевой синдром повышает кардиоваскулярную летальность, таким образом, заболевание влияет на жизненный прогноз, является одной из основных причин преждевременной утраты трудоспособности, причиной существенных затрат на медицинское обслуживание.

В финале болезни возникает необходимость в эндопротезировании, что повышает стоимость лечения и требует выделения дополнительных средств для помощи заболевшим [4, 5]. Сложности ведения пациентов с ОА связаны в первую очередь с наиболее частым развитием заболевания у лиц старше 40 лет, когда характерна ассоциация с большим спектром коморбидных заболеваний. Наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, хроническими obstructивными заболеваниями легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Распространенность этих коморбидных состояний примерно в 2—3 раза выше при ОА, чем в общей популяции [6]. Основные цели медикаментозной терапии — уменьшение или купирование болевого синдрома, улучшение функции сустава и повышение качества жизни пациента. Имен-

но выраженный болевой синдром является основным симптомом ОА и поводом для обращения пациентов за медицинской помощью, он приводит к формированию болевого поведения, служит независимым предиктором прогрессирования болезни [7—9].

Исторически анальгетическая терапия ОА в первую очередь связана с применением парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [10, 11]. Однако в низких дозах парацетамол слабо влияет на купирование болевого синдрома, а повышение дозировки резко увеличивает риски серьезных осложнений терапии, особенно у пожилых пациентов, нередко имеющих заболевания печени [12]. НПВП, существенно снижая интенсивность боли, негативно воздействуют на сердечно-сосудистую систему и ЖКТ, при этом не предотвращают деструктивных изменений в хрящевой ткани и субхондральной кости [10, 11]. Кроме того, ряд НПВП (салицилаты, индометацин) при длительном применении приводят к усилению деструкции хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов [11, 12]. Помимо быстродействующих анальгетических препаратов в арсенале врача имеются медленно действующие симптоматические лекарственные средства (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — SYSADOA), направленные на торможение деструктивного процесса в хрящевой ткани и прогрессирования заболевания, которые рекомендованы для лечения большинством специализированных организаций по ОА (ESCEO, EULAR, OARSI), российскими экспертами [13—17]. В настоящее время в общей врачебной практике основной акцент в лечении пациентов с ОА и коморбидностью сделан именно на эту группу симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOA) как на базисную длительную терапию [18, 19].

Одним из основных препаратов этой группы является хондроитина сульфат (ХС). Имеются убедительные доказательства эффективности (величина анальгетического эффекта ES 0,75, 95% ДИ от 0,50 до 1,01) применения ХС, улучшения функции по индексу Лекена (1,98 балла, 95% ДИ от -2,79 до -1,17 балла) при его использовании по сравнению с плацебо, а кроме того, и высокой безопасности препарата [20, 21]. Данные метаанализов и клинических исследований сви-

## Объем проводимых исследований и схема применения ХС

## Survey methods and chondroitin sulfate injection scheme

Объем исследований	Включение / начало терапии (V1)	7-е сутки от начала терапии (V2)	30-е сутки терапии (V3)	60-е сутки терапии (V4)	75-е сутки терапии (V5)
Введение «Мукосата»		30 инъекций внутримышечно через сутки			
Оценочные тесты	+	+	+	+	
Лабораторная диагностика	+			+	
Мониторинг безопасности лекарственных средств	+	+	+	+	+

детельствуют о снижении дозы используемых НПВП и анальгетиков на фоне приема ХС [22].

Мукосат — оригинальный препарат ХС (патент на изобретение №2612014) с запатентованной технологией производства в РФ (патент на изобретение №2200018) — представляет собой сульфатированный гликозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты, молекулярной массой 11 кДа. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях. Длинные цепи ХС, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса, определяют важнейшие биомеханические свойства хрящевой ткани. При внутримышечном введении ХС его значительные концентрации в системном кровотоке выявляются уже через 30 мин, а  $C_{\max}$  достигается через час. В синовиальной жидкости при внутримышечном способе введения ХС выявляется уже через 15 мин.  $C_{\max}$  ХС в хрящевой ткани определяется через 48 ч. Использование ХС в виде инъекционной формы препарата «Мукосат» позволяет увеличить его биодоступность и число активных молекул в кровотоке, благодаря чему могут повышаться эффективность проводимой терапии и скорость достижения симптоматического эффекта<sup>1</sup>. Значительное количество исследований монотерапии с применением ХС достаточно убедительно доказывает ее эффективность, однако варианты адъювантной терапии должны расширить возможности амбулаторного лечения ранних стадий ОА.

Цель исследования — оценить симптом-модифицирующие эффекты двухмесячного лечения парентеральной формой ХС (Мукосат) у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов при различных сочетаниях адъювантной терапии.

## Материал и методы

В одноцентровое проспективное сравнительное двухгрупповое исследование были включены 70 пациентов, имеющих первичный и/или посттравматический односторонний/двусторонний ОА коленного и/или тазобедренного суставов I—II рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawrence.

Критериями включения, кроме того, являлись: выраженность болевого синдрома по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 50 мм и более, оценка по суммарному индексу Лекена (The Lequesne Algofunctional Index) 5 баллов и более. У всех пациентов отсутствовали противопоказания к внутримышечному введению препарата, анамнестические указания на его непереносимость.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и степени функциональных нарушений.

В основную группу вошли 40 пациентов, которые получали препарат «Мукосат» (1 мл внутримышечно через сутки первые 3 сут, далее — по 2 мл внутримышечно через сутки до 30 инъекций). Период лечения составил 60 сут. Выраженность болевого синдрома у пациентов послужила причиной выбора препаратов НПВП в качестве средства быстрого достижения симптом-модифицирующего эффекта — снижения болевых ощущений. С этой целью 9 (22,5%) пациентам из основной группы были назначены НПВП, остальные 31 (77,5%) не нуждались в дополнительном обезболивании и получали только монотерапию хондропротектором.

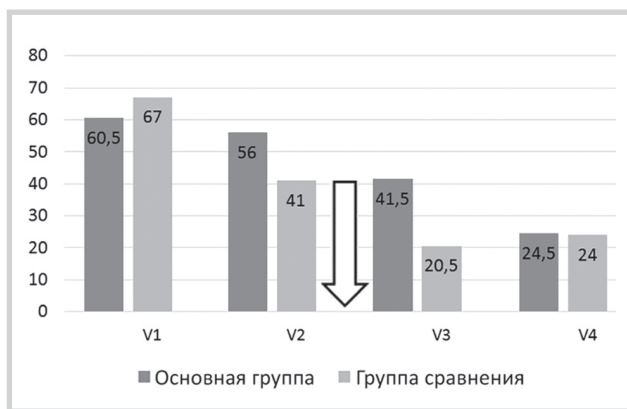
В группу сравнения были включены 30 пациентов, которым с этой же целью внутрисуставно вводили препараты гиалуроновой кислоты — курс составил 3 инъекции (1 раз в 7 сут).

Всем пациентам было проведено этапное клиническое обследование, включающее антропометрические измерения и рентгенографию. Лабораторная диагностика включала общий анализ крови и мочи; определение в сыворотке крови содержания АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, глюкозы; коагулограмму (фибриноген, протромбин, АЧТВ), иммунологический комплекс (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ).

В клинико-функциональном обследовании использовались следующие оценочные шкалы: ВАШ (оценка боли), суммарный индекс Лекена, индекс WOMAC, опросник состояния здоровья EQ-5D.

Длительность исследования составила 2,5 мес. Клиническое исследование подразумевало 5 визитов (V) (4 визита в период лечения и 1 телефонный контакт): V1 — визит скрининга, рандомизация и начало терапии; V2 — 7-е сутки терапии; V3 — через 1 мес от начала терапии; V4 — через 2 мес от начала терапии; V5 — 75-е сутки от начала терапии (телефонный контакт с пациентом). При 1—4-м визитах проводи-

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата «Мукосат». Регистрационный номер PN000570/01.



**Рис. 1.** Динамика выраженности боли по ВАШ при ходьбе у пациентов с ОА.

Данные представлены в виде медианы (мм). Стрелкой отмечено окончание курса гиалуроновой кислоты.

**Fig 1.** VAS score of pain syndrome in patients with OA.

лись оценочные тесты, при 2–5-м визитах — мониторинг нежелательных реакций и другой информации по безопасности, при 4-м визите — повторная лабораторная диагностика.

Объем проводимых исследований и схема применения препарата представлены в **таблице**.

Динамика оценочных показателей была проанализирована в программе Statistica. Были использованы: непараметрический критерий для двух независимых групп Манна—Уитни, критерий Краскела—Уоллиса (для проверки равенства медиан нескольких выборок) и критерий парных сравнений Уилкоксона.

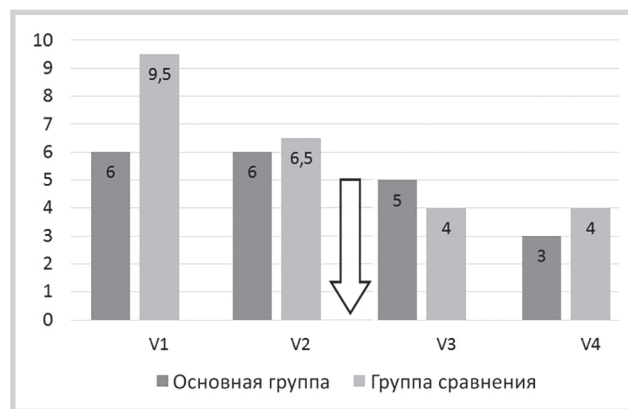
## Результаты и обсуждение

### Визуально-аналоговая шкала

При 2-м и 3-м визитах были выявлены значимые различия между значением показателя боли в группах. При этом в группе сравнения при трех визитах было зарегистрировано более быстрое снижение боли. В основной группе пациентов, получавших Мукосат, значимое снижение показателя по ВАШ происходило от 1-го к 4-му визиту с нарастанием положительной динамики ( $p < 0,05$ ). В группе, которая получала гиалуроновую кислоту, снижение происходило от 1-го визита ко 2-му и от 2-го к 3-му. При 4-м визите (через 2 мес от начала терапии) динамика показателя по ВАШ была незначительной ( $p = 0,95$ ), что, вероятно, связано с окончанием терапии препаратами гиалуроновой кислоты и механизмом действия препарата (**рис. 1**).

### Индекс Лекена

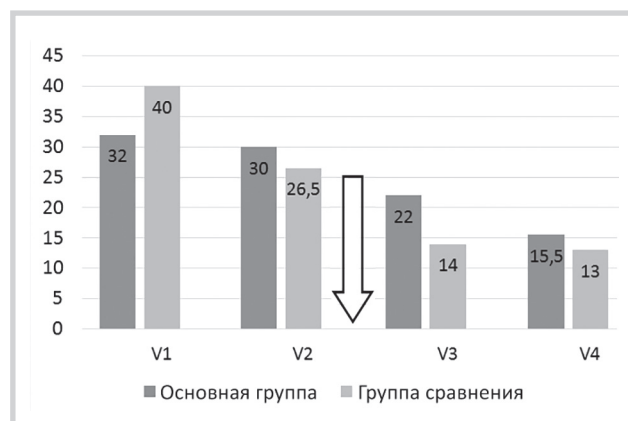
По индексу Лекена при 1-м визите было выявлено значимое различие между двумя группами: показатель был выше в группе пациентов, получавших внутрисуставно гиалуроновую кислоту, чем в группе больных, принимавших Мукосат (9,5 балла vs 6,0 бал-



**Рис. 2.** Динамика индекса Лекена у пациентов с ОА.

Данные представлены в виде медианы (баллы). Стрелкой отмечено окончание курса гиалуроновой кислоты.

**Fig 2.** Leken's index in patients with OA.



**Рис. 3.** Динамика индекса WOMAC (суммарный).

Данные представлены в виде медианы (баллы). Стрелкой отмечено окончание курса гиалуроновой кислоты.

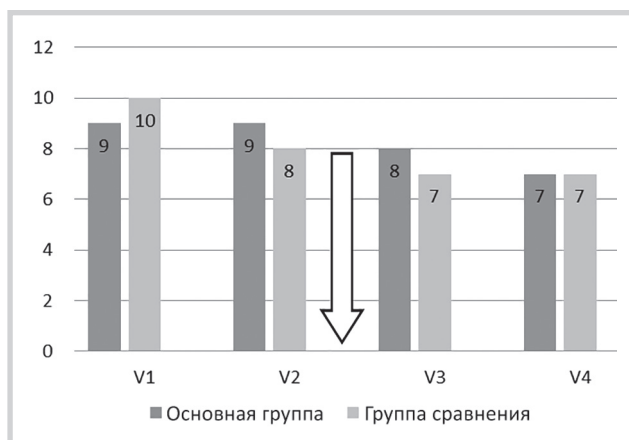
**Fig 3.** Total WOMAC score.

ла соответственно). При трех последующих визитах статистически значимые различия между двумя группами не были отмечены (индекс Лекена меньше во 2-й группе). В 1-й группе снижение показателя происходило от визита к визиту ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе — только от 1-го ко 2-му и от 2-го к 3-му, между 3-м и 4-м визитами динамика показателя была незначимой ( $p = 0,78$ ) (**рис. 2**).

### Шкала WOMAC

При 1-м и 4-м визитах различий между двумя группами не было выявлено. У пациентов, принимавших Мукосат, достоверное снижение показателя по шкале WOMAC происходило плавно от визита к визиту ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, получавших внутрисуставно гиалуроновую кислоту, снижение индекса по шкале WOMAC происходило быстрее, но только от 1-го визита ко 2-му и 3-му, при 4-м визите динамики не было отмечено ( $p = 0,83$ ) (**рис. 3**).

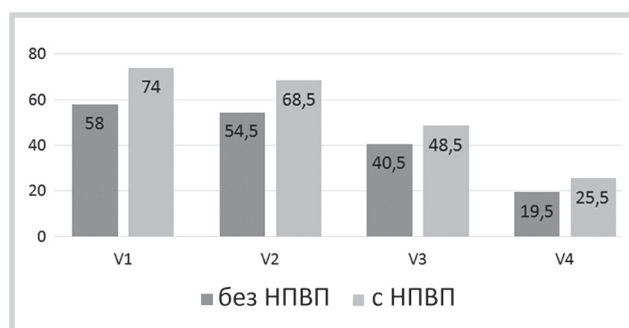




**Рис. 4.** Динамика оценки состояния здоровья пациентом по опроснику EQ-5D.

Данные представлены в виде медианы (баллы). Стрелкой отмечено окончание курса гиалуроновой кислоты.

**Fig 4.** EQ-5D questionnaire scores.



**Рис. 5.** Динамика выраженности боли по ВАШ при ходьбе у пациентов основной группы, получавших и не получавших НПВП.

Данные представлены в виде медианы (мм).

**Fig 5.** VAS score of pain syndrome in patients of the main group with/without NSAIDs administration.

#### Оценка состояния здоровья пациентом (EQ-5D)

В основной группе снижение показателя наблюдалось со 2-го визита, стойкий положительный эффект сохранялся до окончания курса терапии ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения у пациентов, получавших гиалуроновую кислоту, наибольшая динамика отмечалась от 1-го к 3-му визиту, между 3-м и 4-м визитами изменение показателя было минимальным ( $p = 0,83$ ). Значимые различия в оценке состояния здоровья между группами выявлены при 2-м и 3-м визитах, к 4-му визиту значимых различий между группами нет.

#### Анализ между подгруппами основной группы

Внутри основной группы дополнительно были проанализированы две подгруппы пациентов: 22 пациента, не принимавших сопутствующую терапию (1-я группа), и 8 пациентов, использовавших с 1-го

визита НПВП (2-я группа). Далее была проанализирована динамика оценочных показателей. По показателю ВАШ пациенты 2-й группы на момент 1-го визита имели значимо более высокие значения — 74,0 и 58,0 мм соответственно, тенденция сохранялась ко 2-му визиту. При 3-м и 4-м визитах значимые различия между группами не были установлены. Аналогичные данные получены по индексу Лекена. По шкале WOMAC значимые различия (показатель выше во 2-й группе) были отмечены при 1-м визите, а ко 2-му визиту значимость различий исчезла (рис. 5).

Следовательно, назначение дополнительной сопутствующей НПВП-терапии позволяет эффективнее уменьшать болевой синдром у пациентов, получающих Мукосат, но имеющих на старте терапии более высокие показатели ВАШ.

Все лабораторные показатели в основной группе и группе сравнения были в пределах нормы как в начале исследования, так и в конце. В течение исследования была зафиксирована одна нежелательная реакция у пациента основной группы во время первой инъекции — болезненность в месте введения препарата.

Таким образом, на фоне терапии препаратом «Мукосат» у пациентов отмечалось клинически значимое и статистически достоверное снижение выраженности болевого синдрома, суставных функциональных индексов. По окончании курса лечения выраженность болевого синдрома снизилась на 59,5%. Препараты гиалуроновой кислоты и ХС демонстрируют достоверные положительные эффекты терапии при разных темпах ее реализации, что является основанием для их комбинации при лечении начальных стадий ОА.

## Заключение

1. Применение терапии препаратом «Мукосат» у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает функциональную активность и качество жизни пациентов.

2. Благоприятный профиль безопасности позволяет применять препарат «Мукосат» у пациентов с коморбидностью.

3. Полученные данные показывают эффективность комплексной терапии ОА: препаратов гиалуроновой кислоты и НПВП — как средств этапного купирования болевого синдрома и улучшения функции сустава, а Мукосата — как препарата выбора для базисной терапии, достижения длительного и стойкого симптом-модифицирующего эффекта и снижения рисков нежелательных явлений.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Ed. by Acad. EL Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
2. Эрлес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология*. 2007;4:4-10. Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of the adult population of the Russian Federation. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2007;4:4-10. (In Russ.)
3. Галушко Е.А. *Медико-социальная значимость ревматических заболеваний*: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2011. Galushko EA. *Medical and social significance of rheumatic diseases*: abstr. diss. ... doct. med. sciences. M. 2011. (In Russ.)
4. Juni P, Dieppe P, Donovan J, Peters T, Eachus J, Pearson N, Greenwood R, Frankel S. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(4):516-521.
5. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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;62:1145-1155.
6. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В., Петрачкова Т.Н., Эрлес Ш.Ф. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;1:11-17. Galushko EA, Bolshakova TV, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Menshikova LV, Petrachkova TN, Erdes ShF. The Structure of rheumatic diseases in adult population of Russia according to epidemiological studies (preliminary results). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2009;1:11-17. (In Russ.)
7. Lee YC. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211. <https://doi.org/10.1186/ar3306>
8. Ayis S, Dieppe P. The natural history of disability and its determinants in adults with lower limb musculoskeletal pain. *J Rheumatol*. 2009;36:583-591.
9. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis. *Arth Rheum*. 2004;51:326-331.
10. Лиля А.М. Остеоартроз коленных суставов: лечение с позиций доказательной медицины. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2006;1(35):38-44. Lila AM. Osteoartroz kolennykh sustavov: lechenie s pozitsij dokazatel'noj meditsiny. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2006;1(35):38-44. (In Russ.)
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
12. Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнью-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):63-68. Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Sovremennaya farmakoterapiya osteoartroza kolennykh sustavov: osobennosti simptomaticheskogo i bolezny-modifitsiruyushchego dejstviya. Soobshchenie 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов: особенности симптоматического и болезнью-модифицирующего действия. Сообщение 1. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):63-68. (In Russ.)
13. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>
14. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, Brandi ML, Kanis JA, Altman RD, Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Reginster JY. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010>
15. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekken I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, da Silva JA, de la Torre J, Zanolli G, Vlieland TPMV; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1125-1135. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>
16. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. *Ведение больных с остеоартрозом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации*. М. 2015. Naumov AV, Alekseeva LI, Vertkin AL. *Vedenie bol'nykh s osteoartrozom i komobidnost'yu v obshchej vrachebnoj praktike. Klinicheskie rekomendatsii konsensusa ekspertov Rossijskoj Federatsii*. М. 2015. (In Russ.)
17. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):60-65. Alekseeva LI, Sharapova EP. Treatment of chronic pain in the joints and back with combined preparations of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):60-65. (In Russ.)
18. Наумов А.В., Алексеева Л.И. *Клинические рекомендации РНМОТ. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике*. М. 2016. Naumov AV, Alekseeva LI. *Clinical guidelines internal medicine. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice*. М. 2016. (In Russ.)
19. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI Recommendations for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis: Part III: Changes in Evidence Following Systematic Cumulative Update of Research Published Through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476-499.
20. Singh JA, Nooraloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1:CD005614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>
21. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78:184-187.
22. Майко О.Ю. *Клинико-экономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных и модифицирующих структуру хряща средств при остеоартрозе*: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Оренбург; 2008. Mayko OYu. *Clinical and economic aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory and cartilage modifying agents in osteoarthritis*: abstr. diss. ... doct. med. sciences. Orenburg; 2008. (In Russ.)

Получена 23.05.2020

Received 23.05.2020

Принята в печать 10.06.2020

Accepted 10.06.2020