

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ (Методические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров)

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2025-125-144

УДК: 616.72-007.248

Наумов А. В. ^{1,2*}, Ховасова Н. О. ^{1,2}, Мешков А. Д. ¹, Унковский А. В. ¹, Фокеев Д. К. ¹,
Котовская Ю. В. ¹, Ткачева О. Н. ^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² Кафедра болезней старения ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава
России (Пироговский Университет), Москва, Россия

*Автор, ответственный за переписку: Наумов Антон Вячеславович.

E-mail: naumov_av@rgnkc.ru

Резюме

В клинических рекомендациях отражены особенности ведения остеоартрита у пациентов пожилого возраста. Обсуждается высокая распространенность коморбидности у этой категории пациентов, связь остеоартрита и гериатрических синдромов, таких как старческая астения, саркопения. Подчеркивается высокая распространенность невропатической боли у пациентов пожилого возраста с остеоартритом. Все эти особенности предполагают оптимизацию не- и медикаментозной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит; болевой синдром; пациенты пожилого возраста; коморбидность; гериатрические синдромы; саркопения; невропатическая боль; другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.

Для цитирования: Наумов А. В., Ховасова Н. О., Мешков А. Д., Унковский А. В., Фокеев Д. К., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Ведение пациентов пожилого возраста с остеоартритом (Методические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров). *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025; 2 (22): 125-144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2025-125-144

Поступила: 14.04.2025. Принята к печати: 14.04.2025 Дата онлайн-публикации: 05.05.2025

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN THE ELDERLY (Methodological recommendations of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians)

Naumov A. V. ^{1,2*}, Khovasova N. O. ^{1,2}, Meshkov A. D. ¹, Unkovsky A. V. ¹, Fokeev D. K. ¹,
Kotovskaya Yu. V. ¹, Tkacheva O. N. ^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow, Russia

² Department of Aging Diseases, Institute of Educational, Methodological and Pedagogical Problems, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Moscow, Russia

* Corresponding author: Anton Vyacheslavovich Naumov. E-mail: naumov_av@rgnkc.ru

Summary

The clinical guidelines reflect the features of osteoarthritis management in elderly patients. The high prevalence of comorbidity in this category of patients, the relationship between osteoarthritis and geriatric syndromes, such as frailty and sarcopenia, are discussed. The high prevalence of neuropathic pain in elderly patients with osteoarthritis is emphasized. All these features suggest optimization of non- and drug therapy.

Keywords: osteoarthritis; pain syndrome; elderly patients; comorbidity; geriatric syndromes; sarcopenia; neuropathic pain; other non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs.

For citation: Naumov A. V., Khovasova N. O., Meshkov A. D., Unkovsky A. V., Fokeev D. K., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N. Management of patients in the elderly with osteoarthritis (Methodological recommendations of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025; 2 (22): 125-144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2025-125-144

Received: 14.04.2025. Accepted: 14.04.2025. Published online: 05.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — серьезное системное возраст-ассоциированное заболевание, поражающее большую часть популяции старше 60 лет, имеющее многофакторные причины; ассоциирован с многими соматическими заболеваниями и связан с увеличением риска инвалидизации, потери мобильности и автономности, смертности.

В популяции старше 65 лет ОА встречается у 57,6 % пациентов [1], при этом у данных пациентов выявляется уже 5–7 гериатрических синдромов (ГС), что приводит к возникновению зависимости в повседневной жизни, потере мобильности и автономности, прогрессированию старческой астении (СА) и увеличению риска сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Специально спланированные исследования последних лет убедительно доказывают ключевое влияние заболеваний опорно-двигательного аппарата (боли в нижней части спины, ОА) на увеличение продолжительности здоровой жизни [3].

ОСОБЕННОСТИ ОА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

ОА у пациентов старших возрастных групп имеет ряд характерных особенностей, которые необходимо учитывать при планировании стратегии ведения. Именно эти особенности в конечном счете и будут определять стратегии, которые будут включены в комплексный план ведения ОА у пациентов пожилого возраста.

1. Морфологические изменения хряща при остеоартрите и старении носят схожий характер, а репертуар клеточных и молекулярных изменений имеет идентичный клеточный и медиаторный набор.

Клинически старение костно-мышечной системы проявляется потерей прочности кости (потеря минеральной плотности и нарушение структуры), воспалительно-дегенеративными

изменениями тканей суставов, реструктуризацией межпозвоночных дисков, потерей массы и силы мышечной ткани, нарушением осей скелета. Все это в совокупности или по отдельности приводит к появлению болевых синдромов и нарушению функций опорно-двигательного аппарата, что проявляется нарушениями мобильности, появлением зависимостей и потерей автономности.

Возраст-ассоциированные заболевания костно-мышечной системы — остеопороз, ОА, саркопения, различные типы неспецифических дорсопатий — представляются болезнями со значительным медико-социальным бременем, для которых не существует этиотропной терапии, поскольку значительный вклад в их прогрессирование вносит не только действие этиологических причин и факторов риска, но и процессы старения сами по себе. Неслучайно в последнее десятилетие основным фокусом интереса в поиске новых средств терапии ОА, остеопороза и саркопии исследователи определили именно физиологические процессы старения, а их детализация позволяет выявлять все больше потенциальных мишеней терапии, участвующих в старении тканей. Например, при ОА новые тенденции исследований сосредоточены вокруг взаимосвязи между аутофагией, апоптозом и старением. Разработка таргетных препаратов, усиливающих или восстанавливающих аутофагическую активность, является перспективной стратегией лечения ОА [4–7].

2. Для пациентов пожилого возраста с остеоартритом характерен высокий индекс коморбидности (самая частая коморбидность — с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом).

Систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований [8] продемонстрировал у лиц с ОА в 1,2 раза выше вероятность наличия любой сопутствующей патологии, чем у лиц без ОА, и в 2,5 раза выше вероятность наличия

≥3 сопутствующих заболеваний. В этой же работе показано, что среди нозологических форм при ОА наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, депрессия, язвенная болезнь, ОНМК.

Именно эта структура коморбидности не только является самой частой в реальной клинической практике, но и определяет высокий риск смерти в популяции. В одном из последних метаанализов [9] было показано, что наличие симптоматического ОА увеличивает риск летальности от всех причин (HR — 1,37 [1,22–1,54]). В другом исследовании, сравнившем пациентов старше 45 лет с ОА (n = 123 993) и без ОА (n = 121 318) в период с 1998 по 2013 г., установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с ОА составила 60,1 %, в группе сравнения — 48,1 % [10]. Обзор метаанализов последних лет установил, что риск смерти (HR) от ССЗ у пациентов с ОА составляет 1,53 (95 % ДИ: 1,27–1,84) [11]. Кроме того, метаанализ 32 когортных исследований выявил увеличение риска инсульта у пациентов с ОА, причем вне зависимости от возраста пациентов (HR — 1,40 (95 % ДИ: 1,28–1,54)) [12].

3. Однонаправленность клинических проявлений, характерных для остеоартрита и старческой астении, повышает риск развития последней и, соответственно, риск смерти.

Последствия клинических симптомов ОА, в частности нарушения функций сустава, в виде снижения физической активности и мобильности, ограничения в повседневной деятельности очень схожи с развитием функциональной недостаточности у пациентов пожилого возраста. По сути, «сценарии» ограничений физическое функционирования при ОА и преастении — идентичны. Соответственно, у пациентов с ОА накопление функциональных ограничений будет суммироваться с функциональными ограничениями вследствие ОА и приводить к ускорению дебюта СА [12–14].

4. Остеоартрит — независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности.

Общий обзор 5 метаанализов, включивших 11 071 пациента, показал, что 3 неблагоприятных исхода были в значительной степени связаны с ОА коленного сустава: сердечно-сосудистая смертность (отношение шансов (ОШ) = 1,17; 95 % ДИ: 1,02–1,34); падения (ОШ = 1,34; 95 % ДИ: 1,10–1,64); субклинический атеросклероз (ОШ = 1,43; 95 % ДИ: 1,003–2,050) [2].

5. Остеоартрит ассоциирован с многими гериатрическими синдромами, доказано их негативное взаимовлияние.

Исследования последних лет убедительно доказали, что ОА имеет достоверные клинические ассоциации с большинством ГС. Наиболее значимыми с точки зрения взаимовлияния на течение являются следующие: саркопения, падения, нарушения мобильности, локомоторный синдром, зависимости, констипационный синдром, сенсорные дефициты, мальнутриция, обезвоживание, когнитивные расстройства, остеопороз, ортостаз и хроническая боль [1, 15–18]. Наличие ГС у пациентов с ОА существенно ухудшает их функциональный статус и физическое функционирование, что способствует прогрессированию ОА с одной стороны и прогрессированию СА — с другой. Более того, наличие ГС снижает вероятность приверженности пациентов к терапии, особенно в стратегии реабилитационных мероприятий.

Падения являются ГС, наиболее ассоциированным с ОА. Известно, что падения — одна из основных причин неблагоприятного исхода у пациентов старших возрастных групп и частая причина смерти в популяции старше 80 лет. У пациентов, страдающих ОА, частота падений на 25 % больше, чем у людей без ОА. При этом 50 % людей с ОА испытывают падение каждый год [19]. У пациентов с ОА 2 и более падений в год регистрируется более чем в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без ОА [20], причем чем большее количество суставов вовлечено в патологический процесс при ОА, тем выше риск падений, что объясняется более выраженной функциональной недостаточностью суставов и больного в целом, а также более интенсивным и продолжительным болевым синдромом [21, 22]. При этом некоторые исследователи связывают падения именно с наличием боли и дисфункции опорно-двигательного аппарата, а не с рентгенологической стадией ОА [23]. Поэтому у пациентов с ОА крайне важно раннее начало базисной и противоболевой терапии как значимого мероприятия в профилактике падений.

6. Саркопения является наиболее значимым фактором прогрессии остеоартрита у пожилых пациентов.

Саркопения не только является краеугольным камнем в активном и здоровом долголетии, но и рассматривается в качестве основной причины увядания организма. Очевидно, что саркопения является частым драйвером прогрессирования непосредственной причины смерти пациентов старше 80–85 лет. Относительно опорно-двигательного аппарата развитие саркопии

означает потерю активной стабилизации структур скелета, что влечет за собой биомеханические перегрузки, опосредующие активацию сигнальных путей воспаления посредством активации механорецепторов и рецепторов к фибронектину-f.

Более того, развитие и прогрессирование саркопении определяется процессами асептического воспаления низкой интенсивности и митохондриальной дисфункции миоцитов, что приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, которые усугубляют воспалительно-дегенеративные процессы в тканях суставов. Это влияет на ускорение прогрессирования ОА у пациентов с саркопенией [24, 25].

Эволюция саркопении у пациентов с ОА сводит к минимуму результативность немедикаментозных программ терапии ОА, особенно в аспекте выполнения лечебных упражнений.

Следует отметить, что в последние годы взгляд на функции скелетной мускулатуры существенно изменился. Особое внимание к старению и возрастной трансформации функций мышечной ткани связано с тем, что мышцы рассматриваются в качестве наиболее важного эндокринного органа, поскольку синтезируют большую панель биологически активных веществ и цитокинов. Цитокины являются клеточными регуляторами роста, распада и функционирования митохондрий миоцитов. Если прежде основной функцией мышечной ткани считали механическую, то сейчас установлено, что она также представляет собой своеобразный эндокринный орган и принимает активное участие в регуляции метаболических процессов в других органах и тканях.

Недавно предложена концепция «мышцы — секреторный орган», объясняющая многогранное воздействие мышечной системы синтезом и секрецией различных миокинов [26].

В качестве одного из ключевых миокинов в последнее время рассматривают провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6). Известно, что физические упражнения способны вызывать возрастание концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови за счет его синтеза и высвобождения из скелетных мышц [27]. При этом ИЛ-6 может увеличивать утилизацию глюкозы и липидов путем стимуляции гликогенолиза и липолиза в скелетных мышцах, а также способен вмешиваться в передачу сигналов инсулина [28]. Другой миокин, ИЛ-15, способен обеспечивать коммуникацию между мышечной и жировой тканью, а ИЛ-8 вовлечен в процессы ангиогенеза.

Синтез миокинов происходит во время сокращения мышц, поэтому отсутствие физической активности может вызвать дисбаланс медиаторов-цитокинов, что, в свою очередь, будет способствовать ускорению процесса старения мышц, накоплению жировой ткани, стимуляции

субклинического воспаления, метаболическим и другим нарушениям. Уменьшение двигательной активности по мере старения человека вполне естественно и может быть обусловлено множеством различных причин, в частности наличием заболеваний, вызывающих болевые синдромы или астению [29].

Хроническая боль у пациентов старших возрастных групп всегда оказывает неблагоприятное воздействие на качество жизни [30–32], физический и психический статус пациентов [33], настроение, способность работать и возможность участия в социальной жизни [34]. Снижение активности является тем самым фактором риска, который модулирует увеличение смертности у пациентов с хронической болью [35].

7. Остеоартрит у пациентов пожилого возраста является основным фактором развития локомоторного синдрома.

Существенное клиническое значение имеет тот факт, что и ОА (как самая распространенная форма артрита у пациентов старших возрастных групп), и СА связаны со значительным снижением функционального и физического статусов пожилого пациента, которое увеличивает риск инвалидизации. Можно предполагать, что наличие патологии суставов у пациентов с СА серьезно увеличивает риск инвалидизации [36] и смертности [37].

Следует обратить внимание, что ОА и СА и по отдельности, и в совокупности увеличивают риск нарушений походки, возникновения падений, переломов, саркопении, хронической боли, что существенно влияет на прогноз продолжительности и качества жизни пациентов старших возрастных групп [38, 39].

Интересно, что в 2007 г. Японская ортопедическая ассоциация (JOA) предложила термин «локомоторный синдром» (ЛС) в качестве новой концепции для оценки числа пожилых людей, нуждающихся в посторонней помощи [40].

Под термином ЛС понимают неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, которым требуется или может потребоваться в ближайшем будущем посторонняя помощь из-за функционального ухудшения опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной ткани [41–43].

ЛС приводит к нарушению мобильности пожилого человека, которая выражается в способности стоять, ходить, подниматься по лестнице, бегать и выполнять другие физические функции, необходимые для повседневной жизни [44].

Между понятиями ОА и СА существует много схожего в клинической оценке и прогнозе для пациентов старших возрастных групп. Обе «патологические модели» характеризуются зависимостью или риском ее формирования

у пациентов пожилого возраста. В то же время СА представляется более широким клиническим феноменом, охватывающим когнитивный, эмоциональный, социальный статусы пациентов, а также патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ЖКТ, мочевыделительной системы и наличие сенсорных дефицитов.

В отличие от СА, ЛС характеризуется зависимостью (или риском ее появления) вследствие патологии опорно-двигательного аппарата. Выделение данного состояния в отдельный ГС произошло после проведенного в Японии национального исследования [45], которое ранжировало причины инвалидизации в популяции старше 60 лет. Так, первые 3 места заняли сердечно-сосудистые заболевания, деменция и СА. На 4-м месте оказались остеопоротические переломы и падения, на 5-м — ОА.

8. Реабилитационный потенциал пожилых пациентов может быть снижен из-за их фобий (страх падений, страх движений).

Следует помнить, что низкая приверженность к рекомендациям у пациентов пожилого возраста складывается из суммы причин, а не является следствием неадекватного поведения или плохого характера. Пациенты старших возрастных групп, как правило, имеют неуправляемую слабость и усталость вследствие саркопении, а также страх падений и страх усиления боли после любой физической активности. Эти страхи имеют очевидную причину и связаны с возрастными изменениями в мышцах, их иннервацией и особенностями изменения качества и количественного состава нейротрансмиттеров. Это требует от клинициста терпения и постепенного вовлечения пациента в план реабилитационных мероприятий с особым акцентом на борьбу со страхами падений и движений.

9. Пациенты пожилого возраста с остеоартритом часто имеют нарушение осей нижних конечностей вследствие гериатрических деформаций стопы (halus valgus, деформация свода стопы, когтеобразные и палкообразные деформации пальцев и т. п.).

Изменение осей нижних конечностей при гериатрических деформациях стопы связаны с медиальными и латеральными поворотами коленных суставов и нарушением конгруэнтности в тазобедренных суставах и суставах позвоночника. Это, в свою очередь, увеличивает биомеханическую перегрузку суставов и приводит к перерастяжению мышечного и связочного аппарата суставов. Все это еще больше активизирует сигнальные пути воспаления и способствует

прогрессированию ОА. Снижению нагрузок на коленные суставы и замедлению прогрессирования заболевания способствуют супинаторы. Их ношение снижает необходимость в дорогостоящем лечении.

10. Нередко обострение болевого синдрома при остеоартрите у пациентов пожилого возраста связано с синовитом.

По данным одного исследования [46] более 60 % пациентов с обострением боли при ОА имеют выпотной синовит, что является проблемой резистентности терапии у пациентов с ОА.

Предполагается, что наличие синовита у пациентов с патологией суставов, в том числе с ОА, увеличивает возбудимость периферических ноцицептивных нейронов, иннервирующих пораженную область, и усиливает болевую чувствительность. Установить диагноз синовита только на основании осмотра пациента сложно, поэтому часто требуется использование инструментальных методов диагностики, таких как УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов.

11. Пациенты пожилого возраста с остеоартритом нередко имеют невропатическую боль.

По данным ряда исследований, невропатическая боль встречается у 20–40 % пациентов с ОА, ее возникновение обусловлено медиаторами субхондральной кости, которые синтезируются при ускоренных процессах резорбции [47, 48].

12. Пациенты пожилого возраста с остеоартритом нередко имеют нецелевой уровень 25(ОН) D в сыворотке крови.

В настоящее время отмечается неоднозначное отношение к витамину D3 в клинической практике. Однако для пациентов пожилого возраста с ОА достоверно доказано увеличение сердечно-сосудистой смертности при нецелевых значениях витамина D3 в сыворотке крови [49], а также увеличение интенсивности болевого синдрома из-за влияния D3 на болевой порог [50–53], и роль дефицита витамина D для прогрессирования саркопении [54].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОСОБЕННОСТЯМ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТИТОМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА*

*Все шкалы, упоминаемые ниже, приведены в клинических рекомендациях «Старческая астенция» (2024 г.), «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020 г.).

- Рекомендуется оценивать интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и рекомендовать всем пациентам пожилого возраста с остеоартритом вести дневник интенсивности боли, используя ВАШ, с целью выбора терапии, улучшения ее мониторингования и повышения информированности пациента о течении заболевания.

УУР / УДД В2

- Рекомендуется использование шкалы оценки боли при деменции пациентам старше 60 лет с деменцией любого генеза для оценки наличия и интенсивности боли при остеоартрите.

УУР / УДД В2

- Рекомендуется диагностика невропатической боли на основании анализа характеристик болевого синдрома у всех пациентов старше 60 лет с остеоартритом с целью разработки индивидуального плана медикаментозной терапии.

УУР / УДД С5

Комментарий: Характеристиками болевого синдрома, свидетельствующими о невропатической боли, являются: покалывание и «онемение» в дистальных отделах конечностей; резкие, стреляющие, пульсирующие и жгучие (каузалгические) боли; аллодиния, гиперестезия, болевая и температурная гипостезия. При подозрении на наличие невропатической боли следует проконсультировать пациента у врача-невролога.

- Рекомендуется оценка наличия признаков болевого поведения у пациентов старше 60 лет с остеоартритом с целью оптимизации индивидуального плана терапии боли.

УУР / УДД С5

Комментарий: К признакам болевого поведения следует отнести «копинг-стратегии», определяющие индивидуальную реакцию пациента на боль (катастрофизация боли, оптимистичное отношение и пр.), нарушения сна, связанные с болевым синдромом, степень социальной дезадаптации.

- Рекомендуется использование специальных вопросов по всесторонней клинической оценке болевого синдрома и его влияния на функциональное, физическое и ментальное состояние пациентов старше 60 лет с остеоартритом с целью составления индивидуального плана ведения пациента.

УУР / УДД С5

Комментарий: В планировании терапии хронической боли в суставах при ОА у пациентов старше 60 лет решающее значение имеет влияние болевого синдрома на функции и автономность конкретного пациента. Поэтому всестороннее документирование воздействия боли на функции пожилого пациента имеет решающее значение.

- Рекомендуется проведение скрининга синдрома старческой астении с использованием опросника «Возраст не помеха» у пациентов старше 60 лет с остеоартритом с целью определения показаний для консультации врача-гериатра.

УУР / УДД С2

Комментарий: Использование коротких валидированных (в конкретной стране) опросников, направленных на выявление основных признаков СА и ключевых ГС, — практика выявления синдрома СА, доказавшая свою эффективность во многих странах. В России разработан и валидирован опросник «Возраст не помеха». Результат ≥ 5 баллов по опроснику «Возраст не помеха» требует направления пациента в гериатрический кабинет, в ином случае пациента консультирует врач общей практики (семейный врач) или врач-терапевт участковый, в соответствии с клиническими рекомендациями КР 613 «Старческая астения».

- Рекомендуется определение риска падений согласно алгоритму оценки риска падений у пациентов старше 60 лет с остеоартритом с целью предупреждения падений и разработки индивидуального плана профилактики падений.

УУР / УДД С5

Комментарий: У всех пациентов с ОА отмечается повышение риска падений, кроме того, прием анальгетиков также приводит к увеличению этого риска. Наличие падения в анамнезе значительно повышает риск повторного падения. Уточнение наличия изменений походки и/или способности поддерживать равновесие, обеспеченности падениями и/или их возможностью позволяет выявить пациентов с риском падения, но еще без случившегося происшествия падения в анамнезе. Для обеспечения коррекции специфических модифицируемых факторов риска падений пациент может быть направлен на консультацию к врачам-специалистам (врачу-гериатру, врачу-травматологу-ортопеду, врачу-неврологу, врачу-офтальмологу, врачу — клиническому фармакологу, врачу по лечебной физкультуре и другим в зависимости от клинической ситуации).

- Рекомендуется проведение скрининга саркопении согласно алгоритму оценки вероятности саркопении пациентам старше 60 лет с остеоартритом с целью детализации индивидуальных программ лечения, профилактики обострений болевого синдрома и реабилитации.

УУР / УДД С5

Комментарий: Скрининг саркопении проводится с помощью опросника SARC-F. Измерение силы мышц кисти проводится с помощью динамометрии. Для определения низкой мышечной силы были предложены следующие пороговые значения динамометрии: < 26 кг для мужчин

и <16 кг для женщин. В качестве оценки мышечной силы нижней конечности используется тест с 5 подъемами со стула. При проведении данного теста оценивается количество времени, которое потребовалось пациенту для 5 подъемов со стула без помощи рук. Для оценки мышечной функции в клинической практике используется измерение скорости ходьбы. Скорость ходьбы <0,8 м/с характеризует низкую мышечную функцию.

- Рекомендуется проведение теста MMSE всем пациентам старше 60 лет с хронической болью (если пациент не направляется на консультацию врача-гериатра) с целью выявления когнитивных расстройств, опосредующих психогенный компонент боли, ментального статуса пациента и составления индивидуального плана ведения пациента.

УУР / УДД С5

Комментарий: Данные ряда исследований указывают, что хроническая боль при ОА может ухудшать когнитивный статус пациентов и приводить к развитию деменции. Диагностика когнитивных нарушений входит в стандартный комплекс исследований при комплексной гериатрической оценке. Однако если пациент не направляется на консультацию к врачу-гериатру и не будет подвергнут стандартному гериатрическому осмотру, то лечащий врач должен самостоятельно оценить степень когнитивных нарушений. При наличии таковых необходимо в будущем использовать оценку когнитивных функций при мониторинге эффективности терапии боли. Клинических исследований, подтверждающих обратимость когнитивных нарушений при купировании болевого синдрома, нет.

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в крови у пациентов старше 60 лет с остеоартритом с целью определения интенсивности системного воспаления как патогенетического фактора болевого синдрома, что влияет на составление индивидуального плана ведения пациента.

УУР / УДД С2

- Рекомендуется проведение биохимического общетерапевтического анализа крови (исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови) пациентам старше 60 лет с остеоартритом и наличием показаний к назначению лекарственных средств с целью подбора терапии с учетом состояния функции печени и почек и связанных с этим изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных

препаратов, оценки риска развития нежелательных эффектов, мониторингирования безопасности лекарственной терапии.

УУР / УДД С5

- Рекомендуется проведение исследования уровня 25-ОН витамина D в крови пациентам старше 60 лет с остеоартритом с целью выявления недостаточности или дефицита витамина D.

УУР / УДД В2

Комментарий: Целый ряд клинико-эпидемиологических исследований продемонстрировал увеличение риска ОА [55, 56] при низком уровне витамина D3: риск ОА (ОР, 95 % ДИ) — 1,4 (1,1–1,9); риск ОА при высоком уровне паратиреоидного гормона (ОР, 95 % ДИ) — 3,2 (1,8–4,1). Данное обстоятельство имеет понятное патофизиологическое объяснение. Клеточные элементы тканевых структур суставов (хондроциты, остеокиты, синовиоциты и пр.) имеют высокоаффинный ядерный рецептор к витамину D, регулирующий экспрессию генов, в т. ч. и генов провоспалительных цитокинов. Недостаточность витамина D3 приводит к увеличению синтеза провоспалительных и деструктивных медиаторов (цитокинов) тканями суставов и, как следствие, к увеличению воспаления и деструкции тканей.

- Рекомендуется расчет 10-летней вероятности остеопоротических переломов (FRAX) и при необходимости проведение денситометрии пациентам старше 60 лет с остеоартритом с целью выявления высокого риска переломов и оптимизации комплексной терапии остеоартрита.

УУР / УДД В3

Комментарий: Учитывая высокий уровень распространенности у лиц старше 60 лет остеопороза и остеопоротических переломов тел позвонков; высокую стоимость затрат на лечение данного заболевания; данные о частом сочетании ОА и остеопороза (ОП); а также снижение проприорецепции, нарушения равновесия и баланса при ОА, скрининг риска остеопоротических переломов рекомендуется проводить у всех лиц старше 50 лет вне зависимости от наличия болевого синдрома. Хроническая боль в спине является одним из симптомов остеопоротического повреждения костных структур позвоночника. Описано множество механизмов хронической боли у пациентов с ОП. Именно хроническая боль, наряду с остеопоротическими переломами, считается манифестным симптомом ОП. Для диагностики ОП используется показатель Т-критерия, рассчитанный при измерении минеральной плотности кости при рентгеноденситометрии. В реальной клинической практике для оценки Т-критерия возможно проведение рентгеноденситометрии,

ультразвуковой денситометрии тел поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОСОБЕННОСТЯМ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

- Рекомендуется составление индивидуального плана лечения остеоартрита (включающего немедикаментозную и медикаментозную терапию на основании всесторонней клинической оценки болевого синдрома и его влияния на функциональное, физическое и ментальное состояние пациента, и клинического анализа пациента) всем пациентам старше 60 лет с остеоартритом с целью обеспечения наиболее эффективного результата лечения.

УУР/ УДД В2

Комментарий: Индивидуальный план лечения ОА представляет собой мультимодальный подход, включающий не только терапию основного заболевания, но и лечение коморбидных состояний и ГС, а также методы, увеличивающие мобильность пациента. На основании клинического анализа пациента рекомендовано определить потребность в уходе и план мониторингирования пациента. Оценка социального и семейного статусов позволит расширить возможности терапии за счет привлечения членов семьи и близких людей.

- Рекомендуется обсуждение индивидуального плана лечения остеоартрита, который составлен для пациента старше 60 лет, с членами междисциплинарной гериатрической бригады (а при отсутствии таковой с врачами следующих специальностей: врач-гериатр, врач-невролог, врач-ревматолог, врач-травматолог-ортопед, врач-психиатр, врач по паллиативной медицинской помощи, врач-физиотерапевт, врач-реабилитолог) с целью повышения эффективности и разработки наиболее полных программ терапии и реабилитации [57–59].

УУР/ УДД С5

Комментарий: Международный опыт развития гериатрической помощи наглядно демонстрирует повышение эффективности проводимых мероприятий в рамках работы междисциплинарной гериатрической бригады. Компетенции и профессиональные навыки указанных специалистов позволяют составить наиболее полный и эффективный индивидуальный план лечения хронической боли у пациентов старших возрастных групп.

- Рекомендуется проведение консультирования по вопросам рационального питания, организации безопасности быта и окружающей среды, профилактики падений и переломов

пациентам старше 60 лет с остеоартритом с целью предупреждения развития гериатрических синдромов и их последствий [60–63].

УУР / УДД С5

Комментарий: Рацион пациента с ОА должен быть разнообразным, включать мясные и рыбные блюда, молочные продукты (у пациентов с гиперурикемией следует детально рассмотреть количество продуктов с высоким содержанием белка). Количество белка, необходимое для поддержания мышечной массы у пациентов старших возрастных групп, составляет 1,5–2,0 г/кг/сут, за исключением пациентов с хронической болезнью почек, у которых рацион белкового питания должен быть оптимизирован с учетом степени повреждения почек. Общий водный режим должен составлять не менее 2 л (с учетом блюд и продуктов рациона), при этом на жидкости в чистом виде должно приходиться не менее 800 мл. Для пациентов, имеющих сердечную недостаточность, питьевой режим должен быть согласован с врачом-терапевтом или врачом-кардиологом. У пациентов с мальнутрицией энергетическую ценность рациона следует повышать до 3 000 ккал/сут. Применение перорального энтерального питания у пациентов с ОА и СА дает положительный эффект в отношении замедления прогрессирования СА и саркопении без отрицательного влияния на уровень мочевины сыворотки крови и клиренс креатинина [64–66]. Рекомендации, направленные на снижение риска падений, должны включать: консультации специалистов (врач-офтальмолог, врач-оториноларинголог, врач-уролог, врач-гинеколог) для устранения сенсорных дефицитов и патологии мочеиспускательной системы; подбор удобной высоты мебели (кровати, кресел, унитаза и др.); обеспечение устойчивости мебели; установка поручней, особенно в санузле и ванной комнате; использование нескользящих напольных покрытий; подбор адекватного напольного покрытия (например, ковролин); устранение порогов там, где это возможно; достаточное, но не слишком яркое освещение; контрастные маркировки на лестницах и ступенях.

- Рекомендуется назначение комплекса упражнений (лечебной физкультуры) с частотой 2–3 раза в неделю, в т. ч. в домашних условиях, на протяжении минимум 8 недель всем пациентам старше 60 лет с хронической болью с целью уменьшения боли и повышения мобильности [67–72].

УУР / УДД В2

Комментарий: Наиболее исследованным является комплекс упражнений Тай-Чи, который состоит из непрерывных плавных движений, при выполнении которых человек должен полностью сконцентрироваться на них. Проведенные

исследования характеризуют Тай-Чи как методику, которая способствует уменьшению хронической боли в спине и суставах у пациентов старше 60 лет и помогает возобновить активный образ жизни. Доказано, что Тай-Чи — более эффективная методика в комплексной терапии боли, чем прогулки и пробежки. Кроме того, можно использовать комплексы аэробных упражнений, направленных на тренировку силы и выносливости мышц (зависит от локализации боли), для ежедневного выполнения в течение 10–15 мин. Ежедневное выполнение комплекса лечебных упражнений является базисной терапией хронической боли любой локализации. В лечении боли, связанной с ОА (тазобедренного сустава, генерализованного ОА), самой доказанной рекомендацией является Тай-Чи [71]. Подбор специального комплекса упражнений следует проводить совместно с врачом-физиотерапевтом. Тай-Чи не является полной альтернативой ежедневному комплексу аэробных упражнений, направленных на тренировку силы и выносливости. Стоит комбинировать данные методы физической активности. Следует выбирать наиболее щадящие комплексы упражнений, учитывая кардиоваскулярный риск пациента, наличие заболеваний органов дыхания и другие коморбидные риски.

- Рекомендуется назначение местных форм нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (кремы, мази, гели, пластыри) пациентам старше 60 лет с легкой или умеренной болью в коленных суставах или суставах кисти при остеоартрите с целью купирования болевого синдрома [72].

УУР / УДД А1

Комментарий: Данные исследований высокого качества с участием большого количества пациентов показали небольшие преимущества курса свыше 12 недель. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с применением местных форм НПВП, были местные кожные реакции, которые имели незначительный и проходящий характер.

- Рекомендуется назначение системных форм нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов в минимальных эффективных дозах курсами, необходимыми для контроля боли, с учетом риска нежелательных эффектов со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистого риска пациентам старше 60 лет с интенсивной ноцицептивной хронической болью в суставах при остеоартрите [73, 74].

УУР / УДД В2

Комментарий: Большинство нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов убедительно доказали свою эффективность в терапии острой и хронической боли, в т. ч. у лиц старше 60 лет. Однако

нежелательные эффекты категории А (гастро-токсичность, нефротоксичность, тромбоэмболические осложнения, повышение АД) в совокупности с изменениями фармакокинетики у лиц старших возрастных групп, требуют крайне серьезного анализа клинической ситуации и взвешивания риска развития нежелательных эффектов. По той же причине не следует назначать НПВП длительными курсами. Стоит выбирать наиболее безопасные НПВП и назначать их в минимально эффективных дозах, достаточных для развития обезболивающего эффекта. Несмотря на то, что назначение НПВП лицам старше 60 лет носит условный характер рекомендаций, в большинстве международных рекомендаций, в разделах, относящихся к надлежащей клинической практике, говорится о необходимости назначения НПВП в ряде клинических ситуаций.

- Не рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам старше 60 лет с остеоартритом и: перенесенными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными катастрофами (или иными ситуациями, связанными с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском); перенесенными операциями на сосудах (в т. ч. сердца, шеи, головы, нижних конечностей); хронической болезнью почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин; поскольку риск развития нежелательных эффектов превышает пользу от их применения [75–78].

УУР / УДД С4

Комментарий: Риск развития нежелательных эффектов при назначении нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов в указанных группах пациентов превышает пользу от их использования. В данных клинических ситуациях имеются абсолютные противопоказания для назначения нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов. Следует выбрать иные способы обезболивания или направить пациента в клинику боли и/или к профильному специалисту (врач-невролог, врач-ревматолог, врач-ортопед, врач-онколог, врач по паллиативной медицинской помощи).

- Рекомендуется при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов проведение тщательного измерения артериального давления на периферических артериях у пациентов старше 60 лет с остеоартритом и артериальной гипертензией с целью коррекции гипотензивной терапии в случае повышения уровня артериального давления [79].

УУР / УДД В3

Комментарий: Все НПВП повышают риск задержки жидкости в организме и дестабилизации цифр АД (нежелательный эффект категории А).

Особые опасения должны вызывать пациенты с хронической болезнью почек и/или сахарным диабетом. Целесообразно поручить пациенту измерение АД на периферических артериях 3–4 раза в сутки в дни приема нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и рекомендовать связаться с лечащим врачом, если АД не будет соответствовать индивидуальному целевому уровню. Следует помнить, что амлодипин** позволяет улучшить контроль АД при назначении нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и должен быть включен в комплексную гипотензивную терапию пациента с хроническим болевым синдромом.

- Рекомендуется назначение ингибиторов протонного насоса пациентам старше 60 лет с хронической болью при выборе нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов в качестве обезболивающей терапии с целью профилактики развития гастропатии и ее осложнений [80].

УУР / УДД А1

Комментарий: Риск острого эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной слизистой на фоне приема нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов резко увеличивается у пожилых пациентов с атеросклерозом аорты и сердечной недостаточностью, приводящими к хронической ишемии гастродуоденальной слизистой оболочки. При появлении побочных эффектов от приема нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов необходимо в первую очередь пересмотреть показания к их использованию, а при невозможности отмены лекарства уменьшить его дозу либо назначить препарат с наименьшим числом побочных эффектов. Полное прекращение приема нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов само по себе не приводит к разрешению гастропатии у большинства пациентов. При выборе ингибиторов протонного насоса у пациента с сочетанной (ревматической, кардиологической и неврологической) патологией большую роль играют особенности лекарственного взаимодействия. Важное значение придается воздействию на изофермент печени CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов.

- Рекомендуется назначение лидокаина (пластырь, гель) пациентам старше 60 лет с остеоартритом и невропатической болью с целью снижения интенсивности боли [81–83].

УУР / УДД А1

Комментарий: Топические формы лидокаина в концентрации не менее 5 % способны снижать интенсивность невропатической боли,

включая случаи постгерпетической невралгии. Рекомендовано использовать пластыри. Возможно развитие слабых кожных реакций, исчезающих после прекращения использования.

- Рекомендуется назначение противосудорожных препаратов (прегабалин, габапентин) пациентам старше 60 лет с невропатической болью с целью купирования болевого синдрома [84–89].

УУР / УДД В1

Комментарий: Эффективность и безопасность прегабалина и габапентина у пациентов старших возрастных групп надежно исследованы. Следует начинать терапию с минимальных доз (прегабалин — 75 мг, габапентин — 300 мг), постепенно титруя дозу до развития обезболивающего эффекта (максимальные дозы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) для прегабалина — 600 мг, для габапентина — 1800 мг). В первые дни приема возможно развитие психотропного эффекта, заторможенности. Не рекомендуется управление автотранспортом при приеме данных препаратов.

- Не рекомендуется назначение карбамазепина пациентам старше 60 лет с остеоартритом при наличии невропатической боли по причине риска развития гипонатриемии и блокады синтеза антидиуретического гормона [86].

УУР / УДД С5

- Рекомендуется назначение антидепрессантов (дулоксетин) пациентам старше 60 лет с остеоартритом и противопоказаниями и/или непереносимостью противосудорожных препаратов с целью купирования болевого синдрома [90–92].

УУР / УДД А1

Комментарий: Терапию невропатической боли стоит согласовать с врачом-неврологом.

- Рекомендуется назначение комбинации противосудорожных препаратов и антидепрессантов пациентам старше 60 лет с остеоартритом и невропатической болью при неэффективности монотерапии указанными препаратами на протяжении 4–6 недель использования с целью достижения обезболивающего эффекта [92–96].

УУР / УДД А1

- Рекомендуется назначение антидепрессантов (дулоксетин, венлафаксин) пациентам старше 60 лет с остеоартритом при наличии симптомов депрессии с целью наиболее эффективного купирования болевого синдрома [97–102].

УУР / УДД А1

- Не рекомендуется назначение производных бензодиазепамина пациентам старше 60 лет

с остеоартритом и хронической болью из-за высокого риска развития нежелательных эффектов [59, 103, 104].

УУР / УДД С5

Комментарий: Среди пациентов старше 60 лет, принимавших производные бензодиазепина, отмечается увеличение риска падений (на 20 %) и нарушений когнитивных функций.

- Не рекомендуется назначение опиоидов пациентам старше 60 лет с остеоартритом, поскольку нет надежных доказательств их эффективности при хронической скелетно-мышечной и невропатической боли [94, 105–109].

УУР / УДД А1

Комментарий: Метаанализ 41 РКИ [105], оценивающих эффективность опиоидов для лечения различных форм хронической неонкологической боли, включая ОА, диабетическую невропатию, боль в спине и ревматоидный артрит, продемонстрировал, что в среднем опиоиды могут привести к небольшому снижению интенсивности боли и функциональному улучшению по сравнению с плацебо и к аналогичному уменьшению боли, но меньшему улучшению функционального состояния по сравнению с другими анальгетиками.

- Рекомендуется назначение средств из групп других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы всем пациентам старше 60 лет на постоянный прием с первого обращения пациента с целью снижения потребности в НПВП и снижения частоты обострений болевого синдрома [160].

УУР / УДД С5

- Рекомендуется отказ от курсового назначения средств из групп других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов у всех пациентов с остеоартритом [160].

УУР / УДД С5

- Рекомендуется назначение средств из групп других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы всем пациентам старше 60 лет при любой рентгенологической стадии остеоартрита [160–163].

УУР / УДД С5

- Рекомендуется назначение парентеральных форм препаратов из группы других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы при обращении пациентов с остеоартритом (первичный болевой синдром, рецидив болевого синдрома, нарушение функций) при наличии противопоказаний к назначению НПВП,

в случае сомнений в приверженности пациента к терапии пероральными средствами, по инициативе пациента или при наличии иных клинических аргументов в пользу использования парентеральных форм с целью снижения потребности в НПВП.

УУР / УДД С5

Комментарий: Парентеральные формы препаратов из группы других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы характеризуются более высокой биодоступностью и скоростью наступления клинического эффекта. Так, в одном из крупных наблюдательных исследований [164] было установлено, что обезболивание у пациентов наступает после 4-й инъекции на 8–10-й день терапии, что существенно отличается от сроков наступления эффекта при использовании пероральных форм, а применение у коморбидных больных отличается хорошим профилем переносимости.

- Рекомендуется ежегодное назначение неденатурированного коллагена II типа всем пациентам старше 60 лет с остеоартритом курсами 2–6 мес., вне зависимости от постоянной терапии ОА, с целью снижения объема деструкции коллагена матрикса хряща, замедления прогрессирования ОА и снижения частоты обострений болевого синдрома.

УУР / УДД С5

Комментарий: При ОА продукты распада коллагена могут распознаваться иммунными клетками как потенциально опасные, что приводит к активации синтеза провоспалительных и деструктивных медиаторов и антител к собственному коллагену. Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена II типа связан с феноменом оральной толерантности [165]. Иммунологическая толерантность — состояние, при котором не развивается иммунный ответ на собственные или чужеродные антигены. Оральная толерантность — одна из форм периферической толерантности, которая представляет собой состояние специфического подавления клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, поступившие, как правило, пероральным путем. Считается, что данный феномен является защитным механизмом, который предотвращает развитие реакций гиперчувствительности на «безопасные» антигены пищи и бактерии микробиоты кишечника. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевой аллергии и целиакии [166]. Механизмы развития оральной толерантности продолжают изучаться. Особое место отводится кишечинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную. Индуктивная включает пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная

с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентеральные лимфатические узлы. Эффекторная — эпителий кишечника, а также *lamina propria*, где расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки, секретирующие антитела. В индуктивную зону антигены поступают из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или посредством диффузии, транцитоза. В дальнейшем антигены поглощаются дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103⁺-дендритные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, которые фагоцитируют антигены, а затем мигрируют в мезентеральные лимфатические узлы. В мезентеральных лимфатических узлах CD103⁺-дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая индуцирует экспрессию кишечных хоминговых рецепторов $\alpha\beta\gamma$ -интегринов и С-С хемокинового рецептора 9 на антиген-специфических Т-клетках и способствует TGF- β -зависимой дифференцировке наивных CD4⁺-Т-клеток в Foxp3⁺-индуцированные регуляторные Т-клетки. Т-регуляторные клетки мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют развитие иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать и системный эффект, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровоток [167–171, 177].

Таким образом, сокращается иммунный ответ на собственный коллаген и сокращается объем дегенерации хряща. В одном из последних метаанализов [172] продемонстрированы достоверные доказательства эффективности и безопасности использования неденатурированного коллагена II типа. Более того, в сетевом метаанализе, представляющем сравнительные данные по размеру терапевтического эффекта [124], неденатурированный коллаген II типа демонстрирует достоверную эффективность как в краткосрочной, так и в среднесрочной перспективе, не уступая по размеру эффекта другим интервенциям при ОА.

Особого интереса заслуживают БАДы, представляющие комбинации неденатурированного коллагена II типа с другими средствами из группы других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы (например, комбинации с босвеллиевыми кислотами, метилсульфанилметаном, витаминами D3 и C), имеющие собственные качественные рандомизированные как двойные слепые плацебо контролируемые так и открытые сравнительные исследования с достоверным положительным результатом по всем точкам исследования [173–175].

- Рекомендуется смена препаратов из групп других нестероидных противовоспалительных

и противоревматических препаратов и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы при снижении эффективности предшествующей терапии средствами данных групп.

УУР / УДД С5

- Рекомендуется назначать комбинированные БАДы, содержащие разные молекулы из групп других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы, потенцирующий синергизм которых интенсифицирует клинический эффект.

УУР / УДД С5

Комментарий: Практикующий врач не ограничен в возможностях назначения БАДов как средств, улучшающих качественный состав диеты пациентов. Следует записывать рекомендации по использованию БАД в подпункте рекомендаций по диете для пациента. Кроме того, практикующий врач должен четко представлять уровень доказательности как молекул, входящих в комбинированные БАДы, так и самих БАДов, и использовать только средства надежных фармпроизводителей с молекулами, эффективность и безопасность которых подтверждена в РКИ.

- Рекомендуется назначение колекальциферола** пациентам старше 60 лет с остеоартритом и недостаточностью или дефицитом витамина D с целью коррекции статуса витамина D и повышения эффективности обезболивающей терапии [54, 110–112].

УУР / УДД А1

Комментарий: Препараты колекальциферола** и его аналогов относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств. Побочными эффектами терапии колекальциферолом** являются: гиперкальциемия, повышение активности печеночных ферментов, уровень мочевины и креатинина, реже — зуд и сыпь, повышение АД. При назначении этих средств необходимо определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня креатинина, уровня общего и ионизированного кальция, уровня неорганического фосфора в крови. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50 % дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови.

Дефицит витамина D соответствует концентрации 25(ОН)D3 <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаток витамина D — 25(ОН)D3 20–30 нг/мл

(50–75 нмоль/л), адекватный уровень — >30 нг/мл (75 нмоль/л). Рекомендуемый целевой уровень 25(OH)D3 при коррекции дефицита витамина D составляет 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Для профилактики дефицита витамина D рекомендуется назначать не менее 800–1 000 МЕ витамина D и его аналогов в сутки, для поддержания уровня 25(OH)D >30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1 500–2 000 МЕ витамина D в сутки. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол**. Лечение дефицита витамина D у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола** 400 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы.

- Рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов пациентам старше 60 лет с остеоартритом коленных суставов при неэффективности вышеуказанных мероприятий и/или синовите с целью купирования болевого синдрома и профилактики обострений хронической боли [72, 113, 114].

УУР / УДД В3

- Рекомендуется внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты пациентам старше 60 лет с остеоартритом коленных суставов при неэффективности вышеуказанных мероприятий с целью купирования болевого синдрома и улучшения функций коленных суставов [72, 115–119].

УУР / УДД С3

Комментарий: Внутрисуставное введение глюкокортикоидов может обеспечить кратковременное облегчение боли, в то время как внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты уменьшает боль свыше 12 недель после введения и обладает более благоприятным профилем безопасности при длительном лечении, чем повторное внутрисуставное введение глюкокортикоидов [72].

- Не рекомендуется внутрисуставное введение лекарственных препаратов, содержащих стволовые клетки и PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами), пациентам старше 60 лет с остеоартритом, поскольку нет данных об эффективности и безопасности данных методов терапии [120].

УУР / УДД С5

Комментарий: Внутрисуставное введение стволовых клеток и PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами) убедительно не рекомендуется, поскольку доказательная база по данным методам — крайне низкого качества, а сами препараты еще не стандартизированы. Для оценки целесообразности применения данных видов лечения при ОА необходимы дальнейшие исследования.

- Рекомендуется назначение средств из групп прочих нестероидных противовоспалительных препаратов и других препаратов для лечения остеоартрита всем пациентам старше 60 лет с болью в суставах с целью купирования боли, снижения потребности в нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратах и профилактики обострений болевого синдрома [121–137, 175–176].

УУР / УДД А1

Комментарий: В настоящее время в терапии ОА используется широкий круг средств из группы других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (хондроитина сульфат, глюкозамин, диацереин) и прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы (неомыляемые соединения авокадо и сои, глюкозамингликан-пептидный комплекс, биоактивный концентрат из мелких морских рыб и др.). В литературе используется термин «симптоматические медленнодействующие препараты». По этой группе лекарственных препаратов представлен надежный уровень доказательности в метаанализах, в т. ч. сетевых, и систематических обзорах. Пероральные формы хондроитина сульфата и глюкозамина рекомендованы в качестве первой линии терапии ОА для базисного (длительного) применения [137]. Противовоспалительный механизм действия хондроитина сульфата и глюкозамина обусловлен в т. ч тем, что вещества поглощаются кишечной микробиотой, а это в свою очередь увеличивает число бактериальных родов, продуцирующих противовоспалительные медиаторы [138–140]. Интенсификация анальгетического потенциала терапии для пациентов с умеренной и интенсивной болью в суставах возможна с использованием парентеральных форм хондроитина сульфата, глюкозамина, глюкозамингликан-пептидного комплекса, биоактивного концентрата из мелких морских рыб. Кроме того, повторные инъекционные курсы данных средств также могут рассматриваться как профилактика обострений боли у пациентов с ОА.

- Рекомендуется назначение средств из групп других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы пациентам старше 60 лет с болью в спине вследствие остеоартрита фасеточных суставов с целью купирования боли, снижения потребности в нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратах и профилактики обострений болевого синдрома [141–146].

- Рекомендуется консультация врача-травматолога-ортопеда для определения показаний к хирургическому лечению пациентам старше

60 лет, у которых немедикаментозные и медикаментозные методы лечения боли в суставах неэффективны в течение 6 и более месяцев [147–150].

УУР / УДД С2

Комментарий: Возраст не является противопоказанием или ограничением к проведению эндопротезирования суставов. Эффективность тотального эндопротезирования в отношении лечения болевого синдрома не вызывает сомнений. Восстановление функций сустава зависит от исходных физического и функционального статусов пациента, а также объема послеоперационных реабилитационных вмешательств. Однако недавно опубликованный систематический анализ [151] продемонстрировал, что наличие СА является предиктором неблагоприятных исходов эндопротезирования. У пациентов с СА и/или другими ГС следует проводить тщательную предоперационную подготовку с учетом полиморбидных рисков, функционального и физического статусов. Необходимо взвесить доступность, возможность и способность пациента для проведения послеоперационной реабилитации. В случае, если пациент не способен выполнить мероприятия послеоперационной реабилитации, необходимость хирургического вмешательства остается сомнительной. Следует согласовать ожидания пациента и вероятный исход хирургического вмешательства. Клиническое решение о необходимости эндопротезирования целесообразно принимать консилиумом профильных специалистов или обсуждать в рамках междисциплинарной гериатрической бригады. Пациент должен быть проинформирован о всех возможных рисках, связанных с хирургическим вмешательством и периоперационным периодом. В послеоперационном периоде пациентам с ГС требуется наблюдение врача-гериатра и соблюдение услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего операцию на опорно-двигательной системе.

- Рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий при соблюдении этапов расширения физической активности на протяжении не менее 12 мес. пациентам старше 60 лет, перенесшим тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава, с целью профилактики рецидивов болевого синдрома [153–157].

УУР / УДД В2

Комментарий: В настоящее время реабилитационные мероприятия начинаются в течение суток после оперативного пособия. Как правило, до выписки из стационара пациента учат ходить, восстанавливают опорную функцию. Возвращение полного (или достаточно) объема движений происходит постепенно, в течение следующих 3–6 мес. Целесообразно

рекомендовать специальные восстанавливающие программы в рамках реабилитационных центров или санаторного лечения.

Адекватная физическая реабилитация остается самым важным аспектом послеоперационного ведения пациентов. Физическая реабилитация является не только интервенцией, позволяющей вернуть пациента к выполнению активных движений в оперированном суставе, но и самым эффективным и надежным методом вторичной профилактики ОА. Как правило, при выписке из стационара пациент имеет план физических упражнений, предложенный врачом по лечебной физкультуре в хирургическом стационаре. Однако этот первичный комплекс упражнений, связанный с активацией мышечного аппарата в оперированной конечности, рассчитан на непродолжительный срок.

При возможности еженедельно необходимо расширять комплекс лечебных упражнений (лечебной физкультуры) с включением в тренировку все большего количества суставов. Стоит обратить внимание, что использование средств (бандажи, ортезы и пр.), снижающих механический стресс, допускается, а в ряде случаев полиартрита является необходимым.

Отсутствие адекватного восстановления функций после оперативного лечения, ряд осложнений, рецидивы болевого синдрома зачастую связаны именно с отсутствием реабилитационной программы.

- Рекомендуется применение бальнеотерапии в комбинации с лечебной физкультурой пациентам старше 60 лет, страдающим остеоартритом коленного сустава [158].

УУР / УДД В2

Комментарий: В РКИ, в котором приняли участие 305 пациентов старше 65 лет, страдающих хронической болью вследствие ОА коленных суставов, была доказана статистически достоверная эффективность комбинации бальнео- и физической терапии (лечебной физкультуры). Уменьшение боли особо положительно влияло на функциональность, качество жизни, утомляемость и сонливость пациентов с ОА коленного сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Наумов А. В. / Naumov A. V. — 0000-0002-6253-621X
Ховасова Н. О. / Khovasova N. O. — 0000-0002-3066-4866
Мешков А. Д. / Meshkov A. D. — 0000-0002-5187-0108
Унковский А. В. / Unkovskiy A. V. — 0009-0009-1831-0588
Фокеев Д. К. / Fokeev D. K. — 0009-0007-8575-2015
Котовская Ю. В. / Kotovskaya Yu. V. — 0000-0002-1628-5093
Ткачева О. Н. / Tkacheva O. N. — 0000-0002-4193-688X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Наумов А. В., Воробьёва Н. М., Ховасова Н. О., Мороз В. И., Мешков А. Д., Маневич Т. М., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Селезнева Е. В., Овчарова Л. Н. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // *Терапевтический архив*. — 2021 — Т. 93, № 12. — С. 1485–1493 [Naumov A. V., Vorobyeva N. M., Hovasova N. O., Moroz V. I., Meshkov A. D., Manevich T. M., Tkachyova O. N., Kotovskaya Yu. V., Seleznyova E. V., Ovcharova L. N. Rasprostranyonnost' osteoartrita i ego associacii s geriatricheskimi sindromami u lic starshe 65 let: dannye rossijskogo epidemiologicheskogo issledovaniya EVKALIPT. *Terapevticheskij arhiv*. 2021 ; 93 (12): 1485–1493 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201268.
2. Veronese N., Honvo G., Bruyère O., et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023 ; 35 (2) : 245–252. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4.
3. Ritsuno, Y., Kawado, M., Morita, M. et al. Impact of musculoskeletal disorders on healthy life expectancy in Japan. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 ; 22 : 661. doi: 10.1186/s12891-021-04539-4.
4. Liao J., Yu X., Chen J., Wu Z., He Q., Zhang Y., Song W., Luo J., Tao Q. Knowledge mapping of autophagy in osteoarthritis from 2004 to 2022: A bibliometric analysis. *Front Immunol*. 2023 ; 14 : 1063018. doi: 10.3389/fimmu.2023.1063018.
5. Musumeci G., Castrogiovanni P., Trovato F. M., et al. Microscopic and macroscopic anatomical features in healthy and osteoarthritic knee cartilage. *OA Anatomy*. 2013 ; 1 (3) : 30. doi: 10.13172/2052-7829-1-3-898.
6. Ramasamy T. S., Yee Y. M., Khan I. M. Chondrocyte Aging: The Molecular Determinants and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 ; 9 : 625497. doi: 10.3389/fcell.2021.625497.
7. Korochina K. V., Chernysheva T. V., Korochina I. E. Clinical manifestations, histopathological changes and quality of life in patients with advanced knee osteoarthritis caused by age, trauma, obesity and their combination. *Russian Open Medical Journal*. 2021 ; 10 (3) : e0312. doi: 10.15275/rusomj.2021.0312.
8. Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 ; 72 (7) : 991–1000. doi: 10.1002/acr.24008.
9. Leyland, K. M., Gates, L. S., Sanchez-Santos, M. T. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 ; 33 : 529–545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2.
10. Lindéus M., Turkiewicz A., Englund M., Kadaliri A. Socioeconomic inequalities in all-cause and cause-specific mortality among patients with osteoarthritis in the Skåne region of Sweden. *Arthritis Care Res*. 2022 ; 74 (10) : 1704–1712. doi: 10.1002/acr.24613.
11. Constantino de Campos G., Mundi R., Whittington C., et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 ; 12 : 1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219.
12. Liu W., Ma W., Liu H., Li C., Zhang Y., Liu J., et al. Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2021 ; 16 (3) : e0248564. doi: 10.1371/journal.pone.0248564.
13. Valdes, Ana & Stocks, Joanne. (2018). Osteoarthritis and Ageing. *EMJ*. 2018 ; 3 (1) : 116–123. doi: 10.33590/emj/10313855.
14. Cacciari F., Della-Morte D., Basile C., Mazzella F., Mastrobuoni C., Salsano E., Gargiulo G., Galizia G., Rengo F., Bonaduce D., Abete P. Long-term mortality in frail elderly subjects with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 ; 53 (2) : 293–299. doi: 10.1093/rheumatology/ket348.
15. Doré A. L., Golightly Y. M., Mercer V. S., et al. Lower-extremity osteoarthritis and the risk of falls in a community-based longitudinal study of adults with and without osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 ; 67 (5) : 633–639. doi: 10.1002/acr.22499.
16. Veronese N., Stubbs B., Solmi M., et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative. *Age and Ageing*. 2017 ; 46 (3) : 470–476. doi: 10.1093/ageing/afw216.
17. Yamada K., Kubota Y., Tabuchi T., et al. A prospective study of knee pain, low back pain, and risk of dementia: the JAGES project. *Sci Rep*. 2019 ; 9 (1) : 10690. doi: 10.1038/s41598-019-47005-x.
18. Hanlon P., Nicholl B. I., Jani B. D., et al. Frailty and prefrailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health*. 2018 ; 3 (7) : e323–e332. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30091-4.
19. Hoops M., Rosenblatt N., Hurt C., et al. Does lower extremity osteoarthritis exacerbate risk factors for falls in older adults? *Womens Health (Lond)*. 2012 ; 8 (6) : 685–698. doi: 10.2217/whe.12.53.
20. Barbour K. E., Stevens J. A., Helmick C. G., et al. Falls and fall injuries among adults with arthritis—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 ; 63 (17) : 379–383.
21. Hana S., Aicha B. T., Selim D., et al. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2018 ; 14 (2) : 181–187. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.
22. Nikolic G., Nedeljkovic B., Trajkovic G., et al. Pain, Physical Function, Radiographic Features, and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Agricultural Workers Living in Rural Population. *Pain Res Manag*. 2019 ; 2019 : 7684762. doi: 10.1155/2019/7684762.
23. Foley S. J., Lord S. R., Srikanth V., et al. Falls risk is associated with pain and dysfunction but not radiographic osteoarthritis in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 ; 14 (6) : 533–539. doi: 10.1016/j.joca.2005.12.007.
24. De Ceuninck F., Fradin A., Pastoreau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today*. 2014 ; 19 (3) : 305–311. doi: 10.1016/j.drudis.2013.08.004.
25. Alexandre T. d. S., Duarte Y. A. O., Santos J. L. F., Lebrão M. L. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in São Paulo — SABC Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2019 ; 21 Suppl 02 (Suppl 02) : e180009. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980-549720180009.supl.2.

26. Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019 ; 20 (2) : 205–217. doi: 10.3348/kjr.2018.0479.
27. Pedersen B. K., Fischer C. P. Beneficial health effects of exercise — the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007 ; 28 (4) : 152–156. doi: 10.1016/j.tips.2007.02.002.
28. Kelly M., Gauthier M. S., Saha A. K., Ruderman N. B. Activation of AMP-activated protein kinase by interleukin-6 in rat skeletal muscle: association with changes in cAMP, energy state, and endogenous fuel mobilization. *Diabetes.* 2009 ; 58 (9) : 1953–1960. doi: 10.2337/db08-1293.
29. Morley J. E. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract.* 2012 ; 29 (suppl. 1) : i44–i48. doi: 10.1093/fampra/cmr063.
30. Sampson E. L., White N., Lord K., et al. Pain, agitation, and behavioural problems in people with dementia admitted to general hospital wards: a longitudinal cohort study. *Pain.* 2015 ; 156 (4) : 675–683. doi: 10.1097/j.pain.000000000000095.
31. Rajkumar A. P., Ballard C., Fossey J., et al. Epidemiology of Pain in People With Dementia Living in Care Homes: Longitudinal Course, Prevalence, and Treatment Implications. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 ; 18 (5) : 453.e1–453.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.024.
32. Meraya A. M., Dwibedi N., Sambamoorthi U. Polypharmacy and Health-Related Quality of Life Among US Adults With Arthritis, Medical Expenditure Panel Survey, 2010–2012. *Prev Chronic Dis.* 2016 ; 13 : E132. doi: 10.5888/pcd13.160092.
33. Whitlock E. L., Diaz-Ramirez L. G., Glymour M. M., et al. Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med.* 2017 ; 177 (8) : 1146–1153. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1622.
34. Pitcher M. H., Von Korff M., Bushnell M. C., Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *J Pain.* 2019 ; 20 (2) : 146–160. doi: 10.1016/j.jpain.2018.07.006.
35. 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. *Ann Rheum Dis.* 2017 ; 76 (11) : 1815–1822. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476.
36. Ensrud K. E., Ewing S. K., Cawthon P. M., et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2009 ; 57 (3) : 492–498. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x.
37. Felson D. T., Niu J., Yang T., et al. Physical activity, alignment and knee osteoarthritis: data from MOST and the OAI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 ; 21 (6) : 789–795. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.001.
38. Misra D., Felson D. T., Silliman R. A., et al. Knee osteoarthritis and frailty: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and Osteoarthritis Initiative. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 ; 70 (3) : 339–344. doi: 10.1093/gerona/glu102.
39. McGuigan F. E., Bartosch P., Åkesson K. E. Musculoskeletal health and frailty. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 ; 31 (2) : 145–159. doi: 10.1016/j.berh.2017.11.002.
40. Nakamura K. A «super-aged» society and the «locomotive syndrome». *J Orthop Sci.* 2008 ; 13 (1) : 1–2. doi: 10.1007/s00776-007-1202-6.
41. Ogata T., Muranaga S., Ishibashi H., et al. Development of a screening program to assess motor function in the adult population: a cross-sectional observational study. *J Orthop Sci.* 2015 ; 20 (5) : 888–895. doi: 10.1007/s00776-015-0737-1.
42. Yoshimura N., Oka H., Muraki S., et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *Journal of Orthopaedic Science.* 2011 ; 16 : 768–777. doi: 10.1007/s00776-011-0160-1.
43. Kimura A., Seichi A., Konno S., et al. Prevalence of locomotive syndrome in Japan: a nationwide, cross-sectional Internet survey. *J Orthop Sci.* 2014 ; 19 (5) : 792–797. doi: 10.1007/s00776-014-0606-3.
44. Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005–2015. *Mod Rheumatol.* 2017 ; 27 (1) : 1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
45. The outline of the results of National Livelihood Survey 2013. Ministry of Health, Labour, and Welfare [of Japan]. Электрон. дан. (In Japanese.). [Электронный ресурс]. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/06.pdf>.
46. Jiang T., Yang T., Zhang W., et al. Prevalence of ultrasound-detected knee synovial abnormalities in a middle-aged and older general population — the Xiangya Osteoarthritis Study. *Arthritis Res Ther.* 2021 ; 23 (1) : 156. doi: 10.1186/s13075-021-02539-2.
47. Thakur M., Dickenson A. H., Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol.* 2014 ; 10 (6) : 374–380. doi: 10.1038/nrrheum.2014.47.
48. Наумов А. В., Воробьева Н. М., Ховасова Н. О., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Селезнева Е. В., Овчарова Л. Н. Особенности гериатрического статуса у пожилых пациентов с остеоартритом в сочетании с невропатической болью: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. // *Современная ревматология.* — 2022. — Т. 16, № 3. — С. 50–59. [Naumov A. V., Vorobyeva N. M., Hovasova N. O., Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Selezneva E. V., Ovcharova L. N. Osobennosti geriatricheskogo statusa u pozilykh pacientov s osteoartritom v sochetanii s nevropaticheskoy bol'yu: dannye rossijskogo epidemiologicheskogo issledovaniya EVKALIPT. *Sovremennaya revmatologiya.* 2022 ; 16 (3) : 50–59 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-50-59.
49. Xiao Q., Cai B., Yin A., et al. L-shaped association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with cardiovascular and all-cause mortality in individuals with osteoarthritis: results from the NHANES database prospective cohort study. *BMC Med.* 2022 ; 20 (1) : 308. doi: 10.1186/s12916-022-02510-1.
50. Poisbeau P., Aouad M., Gazzo G., et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol.* 2019 ; 56 (10) : 7208–7221. doi: 10.1007/s12035-019-1582-6.
51. Shipton E. A., Shipton E. E. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015 ; 2015 : 904967. doi: 10.1155/2015/904967.
52. Zadro J., Shirley D., Ferreira M., et al. Mapping the Association between Vitamin D and Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Physician.* 2017 ; 20 (7) : 611–640.
53. 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 (11) : 2022–2037. doi: 10.1017/S1368980018000551.
54. Chew S. T. H., Kayambu G., Lew C. C. H., et al. Singapore multidisciplinary consensus recommendations on muscle health in older adults: assessment and multimodal targeted intervention across the continuum of care. *BMC Geriatr.* 2021 ; 21 (1) : 314. doi: 10.1186/s12877-021-02240-8.
55. Shipton E. E., Shipton E. A. Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States. *Pain Ther.* 2015 ; 4 (1) : 67–87. doi: 10.1007/s40122-015-0036-8.
56. Mohamed Y., Haifa H., Datel O., et al. Intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans le diagnostic de l'ostéoporose et la prediction du risqué de fracture [The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk]. *Tunis Med.* 2014 ; 92 (5) : 304–310. French.
57. Hadjistavropoulos T., Herr K., Turk D. C., et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain.* 2007 ; 23 (1 Suppl) : S1–43. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802be869.
58. Abdulla A., Adams N., Bone M., Elliott A. M., Gaffin J., Jones D., et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013 ; 42 Suppl 1 : i1–57. doi: 10.1093/ageing/afs200.
59. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological

management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009 ; 57 (8) : 1331–1346. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.

60. Ali S., Garcia J. M. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options — a mini-review. *Gerontology.* 2014 ; 60 (4) : 294–305. doi: 10.1159/000356760.

61. Gillespie L. D., Robertson M. C., Gillespie W. J., et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.9. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub2.

62. Turner S., Arthur G., Lyons R. A., et al. Modification of the home environment for the reduction of injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 ; 2011 (2) : CD003600. doi: 10.1002/14651858.CD003600.pub3.

63. Cumming R. G., Thomas M., Szonyi G., et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. *J Am Geriatr Soc.* 1999 ; 47 (12) : 1397–1402. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01556.x.

64. Calvani R., Miccheli A., Landi F., et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging.* 2013 ; 2 (1) : 38–53.

65. Symons T. B., Sheffield-Moore M., Wolfe R. R., Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc.* 2009 ; 109 (9) : 1582–1586. doi: 10.1016/j.jada.2009.06.369.

66. Kim C. O., Lee K. R. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 ; 68 (3) : 309–316. doi: 10.1093/gerona/gls167.

67. You T., Ogawa E. F., Thapa S., et al. Effects of Tai Chi on beta endorphin and inflammatory markers in older adults with chronic pain: an exploratory study. *Aging Clin Exp Res.* 2020 ; 32 (7) : 1389–1392. doi: 10.1007/s40520-019-01316-1.

68. You T., Ogawa E. F., Thapa S., et al. Tai Chi for older adults with chronic multisite pain: a randomized controlled pilot study. *Aging Clin Exp Res.* 2018 ; 30 (11) : 1335–1343. doi: 10.1007/s40520-018-0922-0.

69. Li F., Harmer P., Fitzgerald K., et al. Effectiveness of a Therapeutic Tai Ji Quan Intervention vs a Multimodal Exercise Intervention to Prevent Falls Among Older Adults at High Risk of Falling: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018 ; 178 (10) : 1301–1310. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3915.

70. Gatica-Rojas V., Cartes-Velásquez R., Albornoz-Verdugo M. E., et al. Effects of a Nintendo Wii exercise program versus Tai Chi Chuan on standing balance in older adults: a preliminary study. *J Phys Ther Sci.* 2019 ; 31 (1) : 1–4. doi: 10.1589/jpts.31.1.

71. Qi M., Moyle W., Jones C., Weeks B. Tai Chi Combined With Resistance Training for Adults Aged 50 Years and Older: A Systematic Review. *J Geriatr Phys Ther.* 2020 ; 43 (1) : 32–41. doi: 10.1519/JPT.0000000000000218.

72. Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 ; 27 (11) : 1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.

73. Ali A., Arif A. W., Bhan C., et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus.* 2018 ; 10 (9) : e3293. doi: 10.7759/cureus.3293.

74. Knopp-Sihota J. A., MacGregor T., Reeves J. T. H., et al. Management of Chronic Pain in Long-Term Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2022 ; 23 (9) : 1507–1516.e0. doi: 10.1016/j.jamda.2022.04.008.

75. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 ; 382 (9894) : 769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

76. Fukuda K., Miyamae F., Tomita K., et al. Association between chronic kidney disease and synergistic, potentially nephrotoxic medication use in elderly hospitalized patients:

A single-center cross-sectional study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019 ; 57 (7) : 353–361. doi: 10.5414/CP203429.

77. Schjerning Olsen A. M., Gislason G. H., McGettigan P., et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015 ; 313 (8) : 805–814. doi: 10.1001/jama.2015.0809.

78. Lo-Ciganic W. H., Floden L., Lee J. K., et al. Analgesic use and risk of recurrent falls in participants with or at risk of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 ; 25 (9) : 1390–1398. doi: 10.1016/j.joca.2017.03.017.

79. Dong Y. H., Chang C. H., Wu L. C., et al. Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 ; 84 (5) : 1045–1056. doi: 10.1111/bcp.13537.

80. Yuan J. Q., Tsoi K. K., Yang M. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 ; 43 (2) : 1262–1275. doi: 10.1111/apt.13642.

81. Derry S., Wiffen P. J., Moore R. A., Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; 2014 (7) : CD010958. doi: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.

82. Pickering G., Martin E., Tiberghien F., Delorme C., Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther.* 2017 ; 11 : 2709–2718. doi: 10.2147/DDDT.S142630.

83. de León-Casasola O. A., Mayoral V. The topical 5 % lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a re-appraisal of the clinical evidence. *J Pain Res.* 2016 ; 9 : 67–79. doi: 10.2147/JPR.S99231.

84. Galicia-Castillo M., Weiner D. K. Treatment of persistent pain in older adults. In: Schmader K. E., ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2018. www.uptodate.com.

85. Moore R. A., Straube S., Wiffen P. J., et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 ; (3) : CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.

86. Reisner L. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Pain.* 2011 ; 12 (3 Suppl 1) : S21–29. doi: 10.1016/j.jpain.2011.01.001.

87. Snedecor S. J., Sudharshan L., Cappelleri J. C., et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *Int J Clin Pract.* 2014 ; 68 : 900–918. doi: 10.1111/ijcp.12411.

88. Oneschuk D., al-Shahri M. Z. The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *J Palliat Care.* 2003 ; 19 : 185–187.

89. Wiffen P. J., Derry S., Bell R. F., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 6 (6) : CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.

90. Goldstein D. J., Lu Y., Detke M. J., Lee T. C., Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005 ; 116 (1–2) : 109–118. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.029.

91. Sindrup S. H., Otto M., Finnerup N. B., Jensen T. S. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 ; 96 (6) : 399–409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_9696601.x.

92. Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 ; 14 (2) : 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

93. Mu A., Weinberg E., Moulin D. E., Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician.* 2017 ; 63 (11) : 844–852.

94. Dworkin R. H., O'Connor A. B., Audette J., et al. Recommendations for the pharmacological management of

- neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010 ; 85 (3) : 3–14. doi: 10.4065/mcp.2009.0649.
95. NHMRC. Guidelines for the pharmacological treatment of neuropathic pain Australian Clinical Practice Guidelines. [Электронный ресурс] Available at: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelines-treatment-neuropathic-pain>. 2018.
96. Tarride J. E., Collet J. P., Choiniere M., Rousseau C., Gordon A. The economic burden of neuropathic pain in Canada. *J Med Econ.* 2006 ; 9 (1–4) : 55–68. doi: 10.3111/200609055068.
97. Cipriani A., Koesters M., Furukawa T. A., et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 10 (10) : CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
98. Everitt H., Baldwin D. S., Stuart B., et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ; 5 (5) : CD010753. doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.
99. O'Malley P. G., Balden E., Tomkins G., et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000 ; 15 (9) : 659–666. doi: 10.1046/j.1525-1497.2000.06279.x.
100. Thorpe J., Shum B., Moore R. A., Wiffen P. J., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ; 2 (2) : CD010585. doi: 10.1002/14651858.CD010585.pub2.
101. Turner B. J., Liang Y. Drug Overdose in a Retrospective Cohort with Non-Cancer Pain Treated with Opioids, Antidepressants, and/or Sedative-Hypnotics: Interactions with Mental Health Disorders. *J Gen Intern Med.* 2015 ; 30 (8) : 1081–1096. doi: 10.1007/s11606-015-3199-4.
102. Gallagher R. M. Management of neuropathic pain: translating mechanistic advances and evidence-based research into clinical practice. *Clin J Pain.* 2006 ; 22 (1 Suppl) : S2–8. doi: 10.1097/01.aip.0000193827.07453.d6.
103. Blazer D., Hybels C., Simonsick E., Hanlon J. T. Sedative, hypnotic, and antianxiety medication use in an aging cohort over ten years: a racial comparison. *J Am Geriatr Soc.* 2000 ; 48 (9) : 1073–1079. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04782.x.
104. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for inappropriate medication use in older adults. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2015 ; 63 (11) : 2227–2246. doi: 10.1111/jgs.13702.
105. Furlan A. D., Sandoval J. A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006 ; 174 (11) : 1589–1594. doi: 10.1503/cmaj.051528.
106. Nuesch E., Rutjes A. W., Husni E., Welch V., Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 ; (4) : CD003115. doi: 10.1002/14651858.CD003115.pub3.
107. Inacio M. C. S., Cashman K., Pratt N. L., et al. Prevalence and changes in analgesic medication utilisation 1 year prior to total joint replacement in an older cohort of patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 ; 26 (3) : 356–362. doi: 10.1016/j.joca.2017.11.016.
108. Birke H., Kurita G. P., Sjøgren P., Højsted J., et al. Chronic non-cancer pain and the epidemic prescription of opioids in the Danish population: trends from 2000 to 2013. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2016 ; 60 (5) : 623–633. doi: 10.1111/aas.12700.
109. Volkow N. D., McLellan A. T. Opioid abuse in chronic pain — misconceptions and mitigation strategies. *Engl J Med.* 2016 ; 374 (13) : 1253–1263. doi: 10.1056/NEJMr1507771.
110. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M. L., et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013 ; 29 (4) : 305–313. doi: 10.1185/03007995.2013.766162.
111. Wu Z., Malihi Z., Stewart A. W., et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician.* 2016 ; 19 (7) : 415–427.
112. Mukherjee D., Lahiry S., Thakur S., Chakraborty D. S. Effect of 1,25 dihydroxy vitamin D3 supplementation on pain relief in early rheumatoid arthritis. *J Family Med Prim Care.* 2019 ; 8 (2) : 517–522. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_446_18.
113. Cheng O. T., Souzdamitski D., Vrooman B., Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med.* 2012 ; 13 (6) : 740–753. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01394.x.
114. Charlesworth J., Fitzpatrick J., Perera N. K. P., Orchard J. Osteoarthritis — a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 ; 20 (1) : 151. doi: 10.1186/s12891-019-2525-0.
115. Plaas A., Li J., Riesco J., et al. Intraarticular injection of hyaluronan prevents cartilage erosion, periarticular fibrosis and mechanical allodynia and normalizes stance time in murine knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011 ; 13 (2) : R46. doi: 10.1186/ar3286.
116. Honvo G., Reginster J. Y., Rannou F., et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 ; 36 (Suppl 1) : 101–127. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
117. Triggilidas D., Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013 ; 95 (8) : 545–551. doi: 10.1308/rcsann.2013.95.8.545.
118. Iannitti T., Lodi D., Palmieri B. Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. *Drugs R D.* 2011 ; 11 (1) : 13–27. doi: 10.2165/11539760-000000000-00000.
119. Bowman S., Awad M. E., Hamrick M. W., et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018 ; 7 (1) : 6. doi: 10.1186/s40169-017-0180-3.
120. Rewald S., Mesters I., Lenssen A. F., et al. Effect of aqua-cycling on pain and physical functioning compared with usual care in patients with knee osteoarthritis: study protocol of a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 ; 17 : 88. doi: 10.1186/s12891-016-0939-5.
121. Beaudart C., Lengelé L., Leclercq V., et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs.* 2020 ; 80 (18) : 1947–1959. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8.
122. Yang W., Sun C., He S. Q. et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis—a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2021 ; 36 (7) : 2085–2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z.
123. Pelletier J. P., Raynauld J. P., Dorais M., et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 ; 59 (12) : 3858–3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
124. Liu X., Machado G. C., Eyles J. P., et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 ; 52 (3) : 167–175. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333.
125. Kongtharvonskul J., Anothaisintawee T., McEvoy M., et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2015 ; 20 (1) : 24. doi: 10.1186/s40001-015-0115-7.
126. Christensen R., Bartels E. M., Astrup A., Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 ; 16 (4) : 399–408. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003.
127. Maheu E., Cadet C., Marty M., et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis.* 2014 ; 73 (2) : 376–384. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202485.
128. Dixon A. S., Kersley G. D., Mercer R., et al. A double-blind controlled trial of Rumalon in the treatment of painful osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis.* 1970 ; 29 (2) : 193–194. doi: 10.1136/ard.29.2.193-b.

129. V. Rejholec, M. Králová. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Akt Rheumatol.* 1984 ; 9 (S 2) : 139–148. doi: 10.1055/s-2008-1048133.
130. Gramajo R. J., Cutroneo E. J., Fernandez D. E., et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989 ; 11 (6) : 366–373. doi: 10.1185/03007998909110137.
131. Rejholec V. Clinical trials of anti-osteoarthritic agents. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1990 ; 81 : 28–31. doi: 10.3109/0300799009096943.
132. Алексеева Л. И., Карякин А. Н., Смирнов А. В., Беневоленская Л. И. Применение Румалона при гонартрозе. // *Терапевтический архив.* — 1997. — Т. 69, № 5. — С. 64–66. [Alekseeva L. I., Karyakin A. N., Smirnov A. V., Benevolenskaya L. I. Primenenie Rumalona pri gonartroze. *Ter. arhiv*, 1997 ; 69 (5) : 64–66 (In Russ.).]
133. Pavelká K, Gatterová J, Gollerová V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000 ; 8 (5) : 335–342. doi: 10.1053/joca.1999.0307.
134. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. // *Научно-практическая ревматология.* — 2014. — Т. 52, № 2. — С. 174–177. [Alekseeva L. I., Sharapova E. P., Taskina E. A., et al. Mnogocentrovoye slepoe randomizirovannoye placebokontroliruyemoye issledovanie simptom- i strukturno-modificiruyushchego dejstviya preparata alflutop u bol'nykh osteoartrozom kolennykh sustavov. Soobshchenie 2 — ocenka strukturno-modificiruyushchego dejstviya preparata. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014 ; 52 (2) : 174–177 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
135. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Лиля А. М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. // *Современная ревматология.* — 2019. — Т. 13, № 3. — С. 51–59. [Alekseeva L. I., Taskina E. A., Lila A. M., et al. Mnogocentrovoye prospektivnoye randomizirovannoye issledovanie effektivnosti i bezopasnosti preparata Alflutop® v al'terniruyushchem rezhime po sravneniyu so standartnym rezhimom. Soobshchenie 1: ocenka effektivnosti preparata pri razlichnykh skhemah primeneniya. *Sovremennaya revmatologiya.* 2019 ; 13 (3) : 51–59 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
136. Бердюгин К. А., Кадынцев И. В., Бердюгина О. В. и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава. *Современная ревматология.* — 2020. — Т. 14, № 3. — С. 63–70. [Berdyugin K. A., Kadyntsev I. V., Berdyugina O. V., et al. Ocenka effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannoy terapii simptomaticheskimi preparatami zamedlennogo dejstviya i gyaluronovoy kislotoj v sravnenii s monoterapiyej gyaluronovoy kislotoj u pacientov s osteoartritom kolennogosustava. *Sovremennaya revmatologiya.* 2020 ; 14 (3) : 63–70 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70.
137. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 ; 49 (3) : 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
138. Navarro S. L., Levy L., Curtis K. R., et al. Modulation of Gut Microbiota by Glucosamine and Chondroitin in a Randomized, Double-Blind Pilot Trial in Humans. *Microorganisms.* 2019 ; 7 (12) : 610. doi: 10.3390/microorganisms7120610.
139. Hu S., Wang J., Xu Y., et al. Anti-inflammation effects of fucosylated chondroitin sulphate from *Acaudina molpadioides* by altering gut microbiota in obese mice. *Food Funct.* 2019 ; 10 (3) : 1736–1746. doi: 10.1039/c8fo02364f.
140. Shmagel A., Demmer R., Knights D., et al. The Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients.* 2019 ; 11 (2) : 294. doi: 10.3390/nu11020294.
141. Левин О. С., Олюнин Д. Ю., Голубева Л. В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. // *Научно-практическая ревматология.* — 2004. — Т. 42, № 4. — С. 80–84. doi: 14412/1995-4484-2004-809.
142. Nosivets, Dmitriy & V.I., Opryshko. (2019). Systemic review of international studies on the use of Alflutop in the comprehensive pharmacotherapy of back pain = Системный обзор международных исследований по применению Алфлутопа в комплексной фармакотерапии болевого синдрома в области спины. *International Neurological Journal.* 2019 ; 95 (1) : 64–69.
143. Живолупов С. А., Данилов А. Б., Баранцевич Е. Р. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. // *Manage Pain.* — 2020. — № 1. — С. 41–48. [Zhilovupov S. A., Danilov A. B., Barancevich E. R. et al. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya preparata Alflutop pri lechenii bolevogo sindroma v nizhnej chasti spiny. *Manage Pain.* 2020 ; 1 : 41–48 (In Russ.).]
144. Каратеев А. Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. // *Современная ревматология.* — 2020. — Т. 14, № 4. — С. 111–124. [Karateev A.E. Bioaktivnyj koncentrat melkoj morskoy ryby: ocenka effektivnosti i bezopasnosti preparata na osnovanii analiza 37 klinicheskikh issledovaniy. *Sovremennaya revmatologiya.* 2020 ; 14 (4) : 111–124 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
145. Алексеева Л. И., Бельская Г. Н., Каракулова Ю. В. и др. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. // *Manage Pain.* — 2018. — № 2. — С. 47–51. [Alekseeva L. I., Bel'skaya G. N., Karakulova Yu. V., et al. Vozmozhnosti patogeneticheskogo lecheniya hronicheskoy boli v spine. *Manage Pain.* 2018 ; 2 : 47–51. (In Russ.).]
146. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Кашеярова Н. Г. и др. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т. 87, № 12. — С. 49–54. [Alekseeva L. I., Sharapova E. P., Kashevarova N. G., et al. Primenenie ARTRA MSM Forte u pacientov s osteoartrozom kolennogo sustava: rezul'taty randomizirovannogo otkrytogo sravnitel'nogo izucheniya effektivnosti i perenosimosti preparata. *Terapevticheskiy arhiv.* 2015 ; 87 (12) : 49–54 (In Russ.).]
147. Jüni P., Reichenbach S., Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 ; 20 (4) : 721–740. doi: 10.1016/j.berh.2006.05.002.
148. Barbieri A., Vanhaecht K., Van Herck P., et al. Effects of clinical pathways in the joint replacement: a meta-analysis. *BMC Med.* 2009 ; 7 (1) : 32. doi: 10.1186/1741-7015-7-32.
149. Gooch K., Marshall D. A., Faris P. D., et al. Comparative effectiveness of alternative clinical pathways for primary hip and knee joint replacement patients: a pragmatic randomized, controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 ; 20 (10) : 1086–1094. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.017.
150. Van Herck P., Vanhaecht K., Deneckere S., et al. Key interventions and outcomes in joint arthroplasty clinical pathways: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2010 ; 16 (1) : 39–49. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01111.x.

151. Schmucker A. M., Hupert N., Mandl L. A. The Impact of Frailty on Short-Term Outcomes After Elective Hip and Knee Arthroplasty in Older Adults: A Systematic Review. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2019 ; 10 : 2151459319835109. doi: 10.1177/2151459319835109.
152. Madara K. C., Marmon A., Aljehani M., et al. Progressive rehabilitation after total hip arthroplasty: a pilot and feasibility study. *Int J Sports Phys Ther.* 2019 ; 14 (4) : 564–581.
153. Heiberg K. E., Ekland A., Mengshoel A. M. Functional improvements desired by patients before and in the first year after total hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 ; 14 (1) : 243. doi: 10.1186/1471-2474-14-243.
154. Di Monaco M., Castiglioni C. Which type of exercise therapy is effective after hip arthroplasty? A systematic review of Randomized Controlled Trials. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013 ; 49 (6) : 893–907.
155. Judd D. L., Dennis D. A., Thomas A. C., et al. Muscle strength and functional recovery during the first year after THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 ; 472 (2) : 654–664. doi: 10.1007/s11999-013-3136-y.
156. Swanson E. A., Schmalzried T. P., Dorey F. J. Activity recommendations after total hip and knee arthroplasty a survey of the American Association for Hip and Knee Surgeons. *J Arthroplasty.* 2009 ; 24 (6 Suppl) : 120–126. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.014.
157. Petterson S. C., Mizner R. L., Stevens J. E., et al. Improved function from progressive strengthening interventions after total knee arthroplasty: A randomized clinical trial with an imbedded prospective cohort. *Arthritis Care Res.* 2009 ; 61 (2) : 174–183. doi: 10.1002/art.24167.
158. Dilekçi E., Özkuk K., Kaki B. Effect of balneotherapy on pain and fatigue in elderly with knee osteoarthritis receiving physical therapy: a randomized trial. *Int J Biometeorol.* 2019 ; 63 (12) : 1555–1568. doi: 10.1007/s00484-019-01768-0.
159. Hahm S. C., Shin H. J., Lee M. G., et al. Mud Therapy Combined with Core Exercise for Chronic Nonspecific Low Back Pain: A Pilot, Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 ; 2020 : 7547452. doi: 10.1155/2020/7547452.
160. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 ; 49 (3) : 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
161. Fuggle N., Laslop A., Rizzoli R., et al. Treatment of Osteoporosis and Osteoarthritis in the Oldest Old. *Drugs.* 2025 ; 85 (3) : 343–360. doi: 10.1007/s40265-024-02138-w.
162. Palma Dos Reis R., Giacomelli G., Girolami F., et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials. *Open Rheumatol J.* 2011 ; 5 : 69–77. doi: 10.2174/1874312901105010069.
163. Honvo G., Reginster J. Y., Rabenda V., et al. Safety of Symptomatic Low-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 ; 36 (Suppl 1) : 65–99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
164. Таскина Е. А., Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г., Лила А. М. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4). // *Современная ревматология.* — 2024. — Т 18, № 4. — С. 80–88. [Taskina E. A., Alekseeva L. I., Kashevarova N. G., Lila A. M. Dlitel'noe mnogocentrovoye nablyudatel'noye issledovanie preparata Alflutop v Rossii: primeneniye u pacientov s osteoartritom kolennykh sustavov (soobshchenie 4). *Sovremennaya revmatologiya.* 2024 ; 18 (4) : 80–88 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-80-88.
165. Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int. J. Res. Orthop.* 2018 ; 4 (5) : 684–689. doi: 10.18203/issn.2455-4510.IntJResOrthop20183386.
166. Pabst O., Mowat A. M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012 ; 5 (3) : 232–239. doi: 10.1038/mi.2012.4.
167. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med.* 2008 ; 205 (9) : 2139–2149. doi: 10.1084/jem.20080414.
168. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y., et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity.* 2004 ; 21 (4) : 527–538. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.011.
169. Weiner H. L., da Cunha A. P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev.* 2011 ; 241 (1) : 241–259. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x.
170. Kim K. S., Hong S. W., Han D. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science.* 2016 ; 351 (6275) : 858–863. doi: 10.1126/science.aac5560.
171. Kim K. S., Surh C. D. Induction of Immune Tolerance to Dietary Antigens. *Adv Exp Med Biol.* 2015 ; 850 : 93–118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0_8.
172. Kumar P., Bansal P., Rajnish R. K., et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023 ; 15 (9) : 5545–5555.
173. Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г., Таскина Е. А. и др. Опыт применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов III стадии: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (часть II). *Терапевтический архив.* — 2025. — Т. 97, №1. — С. 54–64. [Alekseeva L. I., Kashevarova N. G., Taskina E. A., et al. Opyt primeneniya nedenaturirovannogo kollagena II tipa u pacientov s osteoartritom kolennykh sustavov III stadii: mnogocentrovoye prospektivnoye dvoynoye slepoye placebo-kontroliruemoye randomizirovannoye issledovanie (chast' II). *Terapevticheskij arhiv.* 2025 ; 97 (1) : 54–64 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.01.203145.
174. Мазуров В. И., Беляева И. Б., Трофимов Е. А. и др. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D3 и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава. *Терапевтический архив.* — 2023. — Т. 95, № 12. — С. 1141–1150. [Mazurov V. I. B., Trofimov E. A., et al. Sravneniye effektivnosti kombinacii nedenaturirovannogo kollagena II tipa, bosvellievykh kislot, metilsul'fonilmetana, vitaminov S i D3 i kombinacii hondroitina sul'fata i glyukozamina gidrokhlorida v terapii pervichnogo osteoartrita kolennogo sustava. *Terapevticheskij arhiv.* 2023 ; 95 (12) : 1141–1150 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.12.202540.
175. Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г., Таскина Е. А., Стребкова Е. А., Короткова Т. А., Шарапова Е. П., Савушкина Н. М., Лила А. М., Шостак Н. А., Нестерович И. И., Дедкова В. А., Васильев В. Б., Егорова Н. В., Леонтьева М. А., Якупова С. П., Виноградова И. Б., Сороцкая В. Н., Широкова Л. Ю., Рудакова А. В. Опыт применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов III стадии: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (часть II). *Терапевтический архив.* 2025;97(1):54–64. [Alekseeva L. I., Kashevarova N. G., Taskina E. A., Strebkova E. A., Korotkova T. A., Sharapova E. P., Savushkina N. M., Lila A. M., Shostak N. A., Nesterovich I. I., Dedkova V. A., Vasilyuk V. B., Egorova N. V., Leont'eva M. A., Yakupova S. P., Vinogradova I. B., Sorockaya V. N., Shirokova L. Yu., Rudakova A. V. Opyt primeneniya nedenaturirovannogo kollagena II tipa u pacientov s osteoartritom kolennykh sustavov III stadii: mnogocentrovoye prospektivnoye dvoynoye slepoye placebo-kontroliruemoye randomizirovannoye issledovanie (chast' II). *Terapevticheskij arhiv.* 2025;97(1):54–64 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.01.203145.
176. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987 ; 10 (9) : 625–633. doi: 10.1185/03007998709112416.
177. Sun C. M., Hall J. A., Blank R. B., et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med.* 2007 ; 204 (8) : 1775–1785. doi: 10.1084/jem.20070602.