

Локомотивный синдром: от парадигм до клинической реальности

М.В. Путилина^{✉1}, Н.В. Теплова¹, А.М. Лиля^{2,3}, Н.В. Загородний^{4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиника эндопротезирования суставов ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Локомотивный синдром (ЛС) – это неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, которым требуется или может потребоваться посторонняя помощь в ближайшем будущем из-за функционального ухудшения опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной ткани. В реальной клинической практике чаще приходится сталкиваться со следующими проявлениями ЛС: остеоартритом, саркопенией, нарушениями равновесия, хронической скелетно-мышечной болью. На сегодняшний день есть четкое понимание того, что терапия ЛС должна быть долговременной, включать комплексную поддержку мышечной ткани, тренировку баланса, обязательную когнитивно-поведенческую терапию. Максимальная безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, имеющие широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов.

Ключевые слова: локомотивный синдром, саркопения, остеоартрит, нарушения равновесия, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат
Для цитирования: Путилина М.В., Теплова Н.В., Лила А.М., Загородний Н.В. Локомотивный синдром: от парадигм до клинической реальности. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 613–621. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200798

REVIEW

Locomotive syndrome: from paradigms to clinical reality

Marina V. Putilina^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Aleksander M. Lila^{2,3}, Nikolay V. Zagorodniy^{4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

⁵People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Locomotive syndrome is an unsatisfactory condition of patients over 60 years of age who need or may require outside help in the near future due to functional deterioration of the musculoskeletal system, including pathology of bone tissue, joints, muscles and nervous tissue. In real clinical practice, one often has to deal with the following manifestations of locomotive syndrome: osteoarthritis, sarcopenia, balance disorders, chronic musculoskeletal pain. Today, there is a clear understanding that drug therapy should be long-term, include comprehensive support for muscle tissue, balance training, and mandatory cognitive-behavioral therapy. Maximum safety of long-term drug therapy can be ensured by the use of vital micronutrients, which include highly purified forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate, which have a wide range of anti-inflammatory and regenerative effects.

Keywords: locomotive syndrome, senile asthenia, sarcopenia, osteoarthritis, falls, imbalance, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate

For citation: Putilina MV, Teplova NV, Lila AM, Zagorodniy NV. Locomotive syndrome: from paradigms to clinical reality. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 613–621. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200798

Введение

В 2007 г. Японской ортопедической ассоциацией (ЖОА) предложена новая концепция, названная «локомотивный синдром» (ЛС), для характеристики неустойчивого равновесия и затруднения подвижности вследствие структурного и функционального повреждения органов опорно-двигательной системы, ответственных за подвижность у пожилых паци-

ентов и затруднения подвижности вследствие структурного и функционального повреждения органов опорно-двигательной системы, ответственных за подвижность у пожилых паци-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

Marina V. Putilina. E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

Natalia V. Teplova. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Загородний Николай Васильевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. клиники эндопротезирования суставов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» зав. каф. травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6736-9772

Nikolay V. Zagorodniy. ORCID: 0000-0002-6736-9772

ентов [1]. ЛС – это неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, которым требуется или может потребоваться посторонняя помощь в ближайшем будущем из-за функционального ухудшения опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной ткани [1]. Япония – страна долгожителей, неудивительно, что именно там был проведен анализ заболеваемости пожилых людей [2]. Однако рост числа пожилых людей фиксируется во всем мире, и в 2050-х годах их численность достигнет 2 млрд человек [2]. Заболеваемость в возрастной категории 60–74 года в 2 раза выше, в возрасте 75 лет и старше – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста [3]; постепенно накапливается число заболеваний, особенно хронических, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и эндогенным воздействиям [4]. Особенно увеличивается количество заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая остеоартрит (ОА), остеохондроз, остеопороз, саркопению, учащаются падения [4]. У пациентов старше 60 лет при хронической боли в суставах на 57% увеличивается смертность [5–7].

Синдромы падений, недостаточности питания (мальнутриция), саркопении (уменьшение массы и силы мышечной ткани), недержания мочи, а также сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия и тревога входят в структуру основного гериатрического синдрома – старческой астении (хрупкости) [2, 4, 8]; при наличии хрупкости продолжительность жизни пожилых пациентов снижается в среднем на 2,5 года [4]. Хрупкость у пожилых включает несколько составляющих [7]: й

- физическую хрупкость (ЛС);
- социальную хрупкость (социальная изоляция);
- когнитивную хрупкость (когнитивные нарушения, деменция, депрессия).

ЛС входит в структуру физической хрупкости, характеризуется появлением у пожилых хронической боли, ограничения подвижности суставов, нарушений равновесия, падений, трудностей при ходьбе, кинезофобии [9, 10]. Кинезофобия – страх движений, спровоцированный несколькими факторами: когнитивным снижением, болью, мышечной слабостью, депрессией [11]. Депрессия, как и деменция, – одни из ведущих проблем при ЛС: ОА повышает риск развития деменции почти в 2 раза, хронические боли в спине – в 1,5 раза [12, 13]. Низкие уровни физической активности пациентов напрямую связаны с повышенным риском развития депрессии [14]. Депрессия приводит к нарушениям клеточного иммунитета, повышению уровня провоспалительных цитокинов, влияющих на метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию и региональную активность мозга, провоцируя появление или усугубление когнитивных и хронических болевых синдромов [15]. Депрессия часто сопровождает различные типы деменции, как дегенеративные, так и сосудистые. Учитывая, что с возрастом частота болезни Альцгеймера, так же как и других типов деменции, возрастает в несколько раз, значимость выявления и дифференциальной диагностики депрессий становится очевидной. Наиболее распространенным видом маскированной депрессии является цефалгический синдром, диффузные мышечные боли (фибромиалгии) и любые хронические болевые синдромы [16].

В реальной клинической практике чаще приходится сталкиваться со следующими проявлениями ЛС: ОА, саркопенией, нарушениями равновесия, хронической скелетно-мышечной болью.

Остеоартрит

Среди многочисленных форм заболеваний опорно-двигательного аппарата на 1-м месте по распространенности

стоят дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и суставов, которыми страдает от 8 до 12% населения различных стран [17]. ОА выявляется у 10% мужчин и 20% женщин старших возрастных групп [18]. Это заболевание – главная причина инвалидизации пациентов старше 60 лет. ОА тазобедренного и коленного суставов занимает 11-е место в структуре общей инвалидности [17]. ОА ассоциируется с постоянной болью при ограничении подвижности и/или утрате функции суставов, в результате чего снижается качество жизни больных. При первичном ОА поражение, как правило, симметричное, нередко множественное. В отличие от ревматоидного артрита, боль усиливается при движении или нагрузке на сустав к концу дня, при охлаждении и в сырую погоду и уменьшается в покое и тепле, скованность в суставах кратковременная. При обследовании можно выявить увеличение объема и деформацию сустава, ограничение движений, крепитацию при пассивных и активных движениях. Системные проявления отсутствуют. При наличии предрасполагающих факторов (например, прием диуретиков) у пациентов возможно также развитие подагрического артрита [19]. Предполагаемыми причинами первичного ОА являются несоответствие между механической нагрузкой на суставную хрящ, генетически сниженная способность хряща противостоять механическим воздействиям и нарушение врожденного иммунитета. Следствием этих причин является развитие в хрящевой ткани низкоинтенсивного воспалительного процесса – так называемого «механовоспаления» (mechafflammation). В неврологической практике проблема ОА связана с поражением фасеточных суставов позвоночника, а также других сочленений: черепа (черепа-атлант), крестцово-подвздошных, реберно-позвоночных. В последние годы в эту группу входят еще и так называемые новые суставы – суставы, образующиеся в патологических условиях между остистыми отростками поясничных позвонков или между чрезмерно большими диспластичными поперечными отростками последнего поясничного позвонка и боковыми массами крестца или крыльями подвздошных костей. Боль при спондилоартрозе, как правило, имеет локализованный характер и, в отличие от боли, вызванной грыжей диска, не иррадирует в конечности и не сопровождается онемением и слабостью. Остеофиты, образующиеся при остеохондрозе и спондилезе в области унковертебральных сочленений, оказывают наибольшее компрессирующее влияние, что может привести к развитию стеноза позвоночного канала и сдавлению нервных корешков. В этом случае могут появиться симптомы ишиалгии, такие как боль, онемение и слабость в нижних конечностях. Вторичный ОА возникает после травмы, инфекционных заболеваний, при подагре и псевдоподагре, остеохондропатии и асептическом некрозе головки бедренной кости, поэтому поражение суставов обычно асимметрично (происходит дегенерация уже предварительно измененного суставного хряща).

Для ОА любого типа характерна потеря мышечной силы (динапения) [20]. Динапения является наиболее распространенным заболеванием среди пожилых людей, за ней следуют саркодинапения и саркопения [21, 22].

Саркопения – прогрессирующее генерализованное повреждение скелетной мускулатуры, которое увеличивает риск неблагоприятных событий, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смерть [23, 24]. По оценкам международных экспертов, к 2045 г. саркопения станет общемировой проблемой [23]. Распространенность саркопении в мире при этом вырастет на 70% – с 19 млн (в 2016 г.) до 32 млн человек (в 2045 г.). Саркопения – самый сильный предиктор смерти у лиц старше 75 лет [24]. Диагноз

«саркопения» был официально включен в дополненную Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом М 62.84 в 2016 г. По рекомендациям международных экспертов для оптимального ведения пациентов с физической слабостью все люди старше 70 лет и все люди со значительной потерей веса ($\geq 5\%$) из-за хронического заболевания должны быть обследованы на предмет выявления мышечной слабости как проявления синдрома старческой астении [25]. Для первичной скрининговой оценки саркопении используется шкала SARC-F [26]. В ней оцениваются показатели физической активности пациентов, такие как подъем груза, ходьба по комнате, вставание с кровати, подъем по лестнице, непроизвольные падения. Саркопения выставляется при наличии 4 и более баллов.

Кроме этого теста у пациентов определяют массу аппендикулярной скелетной мускулатуры – АСМ (она представляет собой сумму скелетной мускулатуры верхних и нижних конечностей) и рассчитывают индекс АСМ [отношение АСМ (кг) к квадрату роста (м)]. Предельный уровень нормальности АСМ для мужчин – более 20 кг, для женщин – более 15 кг; предельный уровень нормальности индекса АСМ для мужчин – более 7,0 кг/м², для женщин – более 5,5 кг/м². Измеряют мышечную силу скелетной мускулатуры (предельным уровнем нормальности показателя мышечной силы скелетной мускулатуры по данным динамометрии рабочей руки считается более 27 кг для мужчин и более 16 кг для женщин) и работоспособность скелетной мускулатуры. Нормальной работоспособностью скелетной мускулатуры считается прохождение дистанции 400 м при выполнении 400-метрового прогулочного теста (400-meter walk or long-distance corridor walk) за 6 мин и менее; со скоростью ходьбы $\geq 0,8$ м/с при выполнении 4-метрового прогулочного теста [24]. Диагноз подтвержденной саркопении можно поставить только на основании инструментальных методов диагностики (табл. 1).

Ультразвуковое исследование мышц используется в клинической практике для подтверждения диагноза саркопении у пожилых людей. Разработан протокол использования ультразвука в оценке состояния мышц, который включает измерение толщины, определения площади поперечного сечения, длины пучка, угла перистости и экзогенности [27]. Преимущество ультразвука состоит в том, что он позволяет оценить как количество, так и качество мышц. Физическую работоспособность пациентов измеряют с помощью определения скорости походки, короткой батареи физической производительности (SPPB) и теста Timed-Up and Go (TUG) [24]. В рутинной клинической практике крайне сложно определять физическую

Таблица 1. Инструментальные методы диагностики саркопении [24]

Table 1. Instrumental methods for the diagnosis of sarcopenia [24]

Метод	Критерии	Женщины	Мужчины
Калиперометрия	Площадь мышц плеча, см	<18	<32
Биоимпедансный анализ	Индекс тощей массы тела, кг/м ²	<15	<17
Магнитно-резонансная томография, компьютерная томография	Пояснично-скелетно-мышечный индекс, см ² /м ²	<39	<55

работоспособность у пациентов с деменцией, нарушением походки или нарушением равновесия.

Падения – основная причина заболеваемости и инвалидности у пожилых людей. Более 1/3 людей в возрасте 65 лет и старше падают каждый год, и 1/2 случаев падения повторяется [28, 29]. Независимые факторы риска падений в гериатрической практике: возраст старше 80 лет, женский пол, предыдущие падения, нарушение равновесия, снижение мышечной силы, нарушение зрения, полипрагмазия (более 4 препаратов) или прием психоактивных и противосудорожных препаратов, нарушение походки и/или трудности при ходьбе, депрессия, головокружение, ортостаз, функциональные ограничения, недержание мочи, когнитивные нарушения, артрит, диабет, хроническая боль [30, 31]. Когнитивные нарушения и предыдущие падения в анамнезе увеличивают в 2 или 3 раза частоту падений. При этом прослеживается четкая закономерность связи числа нарушений устойчивости в год с появлением новых факторов риска [32, 33].

У перенесших падения часто диагностируется ОА – в 61,6% случаев [19, 20]. Падения и нарушения равновесия прямо пропорциональны выраженности хронической скелетно-мышечной боли, количеству пораженных групп суставов и снижению мобильности в повседневной деятельности. Терапия боли (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты), к сожалению, часто увеличивает риск падений, в то же время отсутствие лечения может спровоцировать появление этого гериатрического синдрома [29]. Нарушения равновесия и падения провоцируют черепно-мозговые травмы и острые нарушения мозгового кровообращения [33]. Женщины, перенесшие инсульт, более подвержены риску и страху падений. Травмы возникают в 50% падений, как правило, заканчиваются получением травмы. Хотя большинство травм не являются серьезными (например, ушибы, ссадины), они составляют около 5% госпитализаций среди пациентов старше 65 лет. Около 5% падений заканчиваются переломами плечевой кости, запястья или таза. Около 2% падений заканчиваются переломами шейки бедра [30].

Хроническая скелетно-мышечная боль у пациентов с ЛС связана с увеличением частоты неблагоприятных исходов, включая функциональные нарушения, падения, депрессию и нарушения сна. Наиболее частой причиной хронической боли у пожилых людей являются заболевания опорно-двигательного аппарата, компрессионные переломы позвонков [34–36]. Хроническая боль также является фактором риска преждевременной смерти, ускоренного снижения когнитивных функций, что указывает на потенциальные общие механизмы между стойкой болью (или ее лечением) и деменцией. Снижение когнитивных функций само по себе уже влияет на восприятие боли и способность сообщать о боли, затрудняя точную оценку болевого синдрома. Традиционные шкалы для оценки интенсивности боли, такие как визуальная аналоговая шкала (ВАШ), шкала вербальных дескрипторов и шкала числовых оценок, необходимо с осторожностью использовать у пожилых пациентов, так как многие из них не могут правильно заполнить ВАШ или дают неполные ответы, что затрудняет выставление оценок. Для оценки сенсорных, аффективных, оценочных и других компонентов боли лучше использовать опросник Макгилла [37]. За пожилыми людьми с запущенной деменцией необходимо наблюдение, чтобы определить наличие боли, для чего можно использовать такие инструменты, как оценка боли при продвинутой деменции (PAINAD) и контрольный список по невербальным индикаторам боли (CNPI) [37].

Кроме этого, не стоит забывать о связи хронической боли и депрессии. Так как они развиваются и у пациентов с объективными изменениями суставов, межпозвоночных дисков, головной болью, то диагностика и дифференциальная диагностика бывают трудны. Депрессия лишь способствует поддержанию и усилению боли, провоцируя ее хронизацию, формирует «болевое поведение» (щадящее положение больного участка тела, ограничение физических нагрузок, соблюдение строгой диеты, постоянное растирание болевой точки и т.д.). В связи с этим при диагностике синдрома «депрессия–боль» важно обращать внимание на несоответствие жалоб больного его состоянию, отсутствие объективных признаков патологии, нелокализованный характер боли, постоянную миграцию боли, неэффективность или плохую переносимость лечения, отсутствие четкости в описании характера и локализации боли при наличии других симптомов, например демонстративных черт личности, тоски, тревоги и колебаний настроения. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера [16].

Диагностика ЛС

Диагностика отдельных компонентов ЛС из-за большого количество методик и инструментальных исследований часто вызывает трудности в реальной клинической практике, поэтому разработаны универсальные тесты, такие как 25-вопросная шкала гериатрических локомоторных функций GLFS-25, двухэтапный тест на ходьбу и стэнд-ап тест [34].

Шкала *гериатрической двигательной функции GLFS-25* – это комплексная оценка самим пациентом ответов на вопросы, касающиеся его физического состояния за предыдущий месяц. Шкала охватывает 4 аспекта с 25 вопросами: 4 вопроса о боли, 16 вопросов о повседневной деятельности, 3 вопроса о социальных функциях и 2 вопроса о состоянии психического здоровья. Каждый вопрос оценивается врачом по порядковой шкале от 0 до 4 баллов, причем более высокие баллы указывают на симптом большей степени тяжести. Балл GLFS-25 ≥ 7 рассматривается как ЛС стадии I, а балл GLFS-25 ≥ 16 – как ЛС стадии II. Показатели шкалы выявляют возрастающую отрицательную корреляцию каждой переменной в следующем порядке:

- использование приспособления для ходьбы;
- ежедневные задачи утомительно выполнять;
- слабость трехглавой мышцы бедра;
- сенсорные изменения голени;
- слабость мышц передней большеберцовой мышцы;
- трудности со зрением;
- боль в коленном суставе;
- нарушение слуха;
- люмбаго;
- чувство бессилия;
- слабость четырехглавой мышцы.

Двухэтапный тест. Обследуемый начинает тест в вертикальном положении и продвигается вперед максимум на 2 шага, не теряя равновесия. Если испытуемому удастся удерживать конечное положение стоя более 3 с без каких-либо дополнительных шагов, тест считается завершенным. Тест проводится дважды, и фиксируется лучший результат. В дальнейшем расстояние стандартизируется в соответствии с ростом объекта [7]. Если значение этого теста $< 1,3$ или 1,1, субъект считается имеющим ЛС стадии I или II соответственно.

Тест вставания со стула. Испытуемых просят встать со стульев разной высоты на одну или обе ноги. Высота стульев – от 10 до 40 см с шагом 10 см. Сначала испытуемые садятся на 40-сантиметровую табуретку и встают на одну

ногу [1]. Если испытуемому удается удерживать конечное положение стоя более 3 с без каких-либо дополнительных шагов, тест считается завершенным. Если испытуемые не могут выполнить это задание, им разрешается попробовать встать с 20-сантиметрового стула, используя обе ноги. Если испытание с высотой 40 см, стоя на одной ноге, не выполнено, то имеет место ЛС стадии I, если испытание со стулом высотой 20 см не завершено, то ставится ЛС II стадии.

Лабораторные исследования при ЛС. Рекомендуется оценивать уровни тестостерона, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1, дигидроэпиандростерона, метаболита витамина D – 25(OH)D (уровни которых снижаются при саркопении), а также уровни кортизола, креатинина, провоспалительных факторов интерлейкина-6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α – ФНО- α (уровни которых повышаются при саркопении) [19].

Терапия ЛС у пожилых пациентов

Проблема терапии пожилых пациентов с ЛС актуальна для всех стран мира, особенно в контексте развития полипрагмазии [37–39]. Пациенты пожилого и старческого возраста часто принимают большое количество лекарственных препаратов (в среднем 8 препаратов при эпилепсии и 8,6 – при болезни Паркинсона), значительная часть которых (до 40%) нередко назначается без должных на то оснований [39]. Важно отметить, что большинство пожилых людей страдают множественными хроническими заболеваниями, которые могут повлиять на точную оценку ЛС, а также на эффективность лечения (табл. 2) [40].

Наличие или отсутствие старческой астении – важнейший фактор, определяющий тактику лечения. Функциональный статус пациента и его способность выполнять повседневную деятельность должны быть оценены для определения степени независимости, уровня потребности в лицах, осуществляющих уход, а также общего качества жизни [41]. Отсутствие старческой астении позволяет рекомендовать лекарственные препараты в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями с поправкой на возраст. Однако всем лицам старше 65 лет необходима профилактика ЛС (табл. 3). У нормально функционирующих пожилых людей фрагментированная ежедневная физическая активность менее 5 мин связана с более высоким риском смертности [7], поэтому физической активности отводится главная роль в профилактических подходах [42].

Практический подход к назначению лекарственной терапии у всех гериатрических пациентов включает адекватную терапию приоритетного на момент обращения заболевания. Для предотвращения необоснованного приема лекарственных средств пациентам 65 лет и старше следует пользоваться START/STOPP-критериями, не забывая при этом проводить оценку и безрецептурных препаратов (мази, капли в нос и т.д.). Необходимо помнить о том, что назначение или повышение дозы любого антигипертензивного препарата повышает риск падений в первые 2 нед приема, избыточное снижение артериального давления и ортостатическая гипотония также провоцируют нарушение равновесия и когнитивный диссонанс [43].

При выявлении у пациента старческой астении рекомендуется создать оптимальные условия для поддержания его функционального статуса, автономности и качества жизни. Главный принцип терапии ЛС – долговременность, лечение должно включать комплексную поддержку мышечной ткани (кинезотерапия, диета, прием определенных микронутриентов, таргетная лекарственная терапия).

Таблица 2. Гериатрические синдромы и некоторые потенциальные эффекты лекарственных средств (цит. по Р.Г. Оганову и соавт., 2019) [40]
Table 2. Geriatric syndromes and some potential effects of drugs (cited by R.G. Oganov et al., 2019) [40]

Синдром	Лекарственные средства (группы лекарственных средств), обладающие негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, атриовентрикулярную, сахароснижающие, диуретики, лекарственные средства, угнетающие атриовентрикулярную проводимость (β-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и др.), вазодилаторы (органические нитраты, α-адреноблокаторы и др.)
Ухудшение когнитивной функции	Антихолинергические, бензодиазепины, антигистаминные, трициклические антидепрессанты
Недержание мочи	α-Адреноблокаторы, антидепрессанты, седативные, диуретики
Запор	Антихолинергические, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция
Делирий	Антидепрессанты, психотропные, противосудорожные, антигистаминные, ципрофлоксацин
Диарея	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы рецепторов ангиотензина II, психотропные препараты
Желудочно-кишечное кровотечение	НПВП, пероральные антикоагулянты

Физические нагрузки – существенная составляющая терапии ЛС. Доказано, что непродолжительные силовые нагрузки повышают способность мышечной ткани синтезировать белок [42]. Снижение физической активности напрямую связано со снижением работоспособности и увеличением частоты преждевременной смерти. Упражнения, рекомендованные для профилактики ЛС, могут быть использованы и в лечебных целях при акценте на упражнения для увеличения сил конечностей и тренировки баланса. Важными факторами замедления темпов прогрессирования ЛС являются профилактика переедания и отказ от курения. Для коррекции или замедления развития ЛС сегодня рассматриваются потенциальные стратегии, включающие коррекцию двигательного режима, рациона питания с повышением уровня качественного белка, снижением насыщенных жиров и простых сахаров, обеспеченностью глюкозамина сульфатом (ГС) и хондроитина сульфатом (ХС), витаминами D, C, омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, тиоктовой кислотой, магнием и другими микронутриентами.

Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и старческой астенией отличаются от стандартных подходов тем, что имеются особен-

Таблица 3. Немедикаментозные и медикаментозные подходы к профилактике ЛС у пожилых пациентов
Table 3. Non-drug and drug-based approaches to the prevention of locomotive syndrome in elderly patients

Подход	Описание
Физические упражнения	Поднять ногу на 5–10 см, стоять 1 мин; по 3 повторения для каждой ноги в день Приседания: одно приседание и возвращение в исходную позицию должно занимать 5 с; 1–3 раза в день по 5–15 приседаний Подъем на кончиках пальцев 2–3 раза в день по 10–20 подъемов
Диета	С адекватным содержанием белков, кальция, омега-3. Контроль веса
Витамин D	2000–4000 МЕ
Упражнения тай-чи или йога, средства для ходьбы, программы аутотренинга, кардиотренинг, тренировка баланса	Регулярно
Профилактика полипрагмазии и оценка когнитивного статуса	1 раз в 3–6 мес

ности дозирования лекарственных средств при обязательной оценке нежелательных лекарственных взаимодействий [39].

Дополнительный прием витамина D₃ увеличивает мышечную массу и силу в несколько раз [44]. Препараты витамина D имеют наиболее благоприятный профиль (соотношение эффективности и безопасности) для лечения пожилых пациентов. Полиморфизм рецептора витамина D сопровождается увеличением частоты падений и снижением мышечной силы. D-гормон влияет на скелетную мускулатуру на генетическом (изменение транскрипции генов) и тканевом уровне через регуляцию метаболизма кальция и контроль мышечных сокращений и расстройств [45].

Однако все проблемы, связанные с ЛС, одним назначением витамина D устранить нельзя. Ряд факторов (сочетанный дефицит многих микронутриентов, избыточное потребление простых сахаров и продуктов их гликирования, курение, алкогольное или жировое поражение печени, гиподинамия, стресс) уже создают условия для усиления катаболизма мышц при патологии опорно-двигательного аппарата. Клинически это сопряжено с появлением саркопении, хронического болевого синдрома, ОА.

Фармацевтическое лечение хронической боли у пожилых людей обычно малоэффективно и сопряжено с повышенным риском побочных эффектов, включая задержку мочи, запор, седативный эффект, когнитивные нарушения и падения [39, 40]. Пожилые люди с умеренной или сильной болью чаще используют одно или несколько обезболивающих в день, особенно НПВП [39]. Проблема старческой астении у пациентов с ОА впервые актуализировалась в 2019 г. в рекомендациях Международного общества исследований ОА (OARSI), где впервые выделена группа пациентов со

старческой астенией [46]. НПВП любого класса не рекомендовались пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и старческой астенией из-за повышенного риска ССЗ. В то же время при необходимости возможно использовать минимальную дозу перорального НПВП с кратким сроком лечения вместе с защитой желудка с помощью ингибиторов протонной помпы. В гериатрической практике, особенно при наличии нарушений сердечного ритма, целесообразно назначать местные формы НПВП в виде гелей или мазей [47]. Снижение кардиорисков также возможно при совместном применении ГС и ХС [48]. ГС снижает смертность при наличии факторов риска ССЗ на 14–39% [49]. Текущее использование глюкозамина было связано со значительным снижением риска смерти от рака и со значительным снижением риска смерти от респираторных заболеваний, с приемом глюкозамина с хондроитином или без него связывают снижение общей смертности и сокращение ряда основных причин смерти [50, 51].

В последние годы в общемировой практике, в том числе США, систематически проводятся исследования влияния ХС на структуры опорно-двигательного аппарата. Структура соединительной ткани зависит от метаболизма внеклеточного матрикса, представляющего собой сложную конструкцию из коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов с различными паттернами сульфатирования. Состояние ХС – важный фактор развития/регенерации скелетных мышц и снижения дистрофии мышечной ткани. Изменения молекул ХС (сульфатирование, связывание с белками и др.) зависят от возраста, наличия ОА, сахарного диабета и других патологий [47, 49, 50–52]. Регенерация скелетных мышц сопровождается слиянием миофибробластов с образованием многоядерных миотубочек (миофибрилл), осуществляющих процессы сокращения-расслабления [47]. Дистрофические изменения мышц сопровождаются постепенным замещением мышечных волокон фиброзно измененной тканью вследствие истощения резерва клеток-предшественников мышц и чрезмерного накопления патологического внеклеточного матрикса, образованного ХС и дерматансульфатом с нарушенным сульфатированием. Потеря мышечной массы во время атрофии скелетных мышц характеризуется хроническим воспалением, окислительным стрессом, митохондриальной депрессией миоцитов и активацией апоптоза миоцитов [47].

Хроническое воспаление, спровоцированное провоспалительными цитокинами и окислительным стрессом, может соответствовать как физиологическому, так и патологическому старению. Опубликованы корреляционные данные о роли системного воспаления в развитии заболеваний, в патогенезе которых долгое время не учитывали или не признавали воспалительный или иммунный механизмы (депрессия, деменция, саркопения). Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , играют сложные роли в регуляции метаболизма скелетных мышц. В нормальных условиях провоспалительные цитокины необходимы для баланса «анаболизм-катаболизм» и для нормального миогенеза. При саркопии избыточная экспрессия ФНО- α , интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Провоспалительные цитокины проявляют свое действие, увеличивая, прежде всего, экспрессию кальпаинов, убиквитинлигаз E3, каскада транскрипционного фактора каппа-би (NF- κ B), при этом подавляя функции инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, снижая активность киназы Akt, которая является центральной точкой регуляции метаболизма углеводов, липидов и белков [25, 26]. Поэтому специфическое ингибирование NF- κ B молекулами ХС/ГС

противодействует прогрессированию ЛС. ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности миоцитов. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибирует провоспалительный NF- κ B, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT и миграцию лейкоцитов.

Результаты метаанализов указывают на высокую эффективность ХС в лечении ОА и саркопии (в ряде случаев более выраженную, чем эффективность НПВП) [53]. Мышечные стволовые клетки, которые экспрессируют рецептор CD44, стимулируют регенерацию мышц у пациентов с остеоартрозом. ХС/ГС не только являются важным строительным материалом хряща, но также оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [54]. ХС уменьшает площадь резорбтивной поверхности в субхондральной области [55]. Недавний метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пациентов с ОА коленного сустава продемонстрировал эффективность ХС для облегчения боли в суставах при ОА [54]. Однако в медицинских сообществах до сих пор неоднозначно интерпретируют лечебные эффекты ХС, полученные различными исследователями. Это объясняется, в первую очередь, различиями в качестве препаратов ХС, которые приводят к разной терапевтической активности [54]. Оценка молекулярной массы ХС является ключевым фактором, связанным с фармакологической активностью, так как деградированный ХС не может производить желаемые биологические эффекты. Только ХС фармацевтического класса обладают высокой стандартизованной чистотой и лечебными свойствами, в отличие от препаратов нефармацевтического уровня [53, 54], – это позиция Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеоартроза и ОА (ESCEO) в отношении глюкозамина и хондроитина, которое рекомендует препараты ХС и ГС фармацевтического класса для обеспечения клинического эффекта у пациентов с ОА [54, 55]. OARSI [48] и Американский колледж ревматологии не дают таких рекомендаций, прежде всего потому, что в них не делают различий в оценке качества субстанций ХС и ГС.

Качественными являются концентрированные до 99% действующего вещества микрокристаллические субстанции с оптимальным индексом сульфатирования, например Биоибрика (CS-Bioactive© – эталонная субстанция ХС из Европы). Она соответствует требованиям европейской и американской фармакопей. В Российской Федерации эта субстанция используется для производства препарата Хондрогард, раствора для внутримышечного и внутрисуставного введения [55].

Эффективность и безопасность данной субстанции подтверждены в 25 международных клинических исследованиях с участием более 5 тыс. пациентов, результаты которых были представлены на международных ревматологических симпозиумах EULAR, OARSI и других конгрессах и конференциях по изучению и лечению ОА. Часть ХС традиционно выпускается в формах для перорального приема [55]. При приеме *per os* ХС быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, а его биодоступность составляет от 10 до 20%. При этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, обладающие меньшей фармакологической активностью по сравнению с нативными молекулами. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта препарат лучше использовать парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций [56]. При в/м введении ХС хорошо всасывается и через 30 мин обнаруживается в значительных концентрациях в крови, а спустя 15 мин – в синовиальной жидкости. Препарат накапливается, главным образом, в хрящевой ткани, при этом максимальная концентрация в суставном хряще достигается через 48 ч.

Он эффективен и безопасен у коморбидных пациентов пожилого возраста, в том числе со старческой хрупкостью.

Хондрогад – наиболее изученный ХС в РФ. Метаанализ 8 контролируемых исследований ($n=771$, возраст – $53,6\pm 6,2$ года) применения препарата Хондрогад – 100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции – по 200 мг в/м, через день, курс – 20–30 инъекций – в комплексной терапии ОА подтвердил, что препарат является высокоэффективным в терапии ОА при хорошем уровне безопасности [57]. В частности, при применении препарата Хондрогад значительно снижается боль по ВАШ (8 исследований, $n=771$, Хондрогад: снижение боли на $-28,3$ мм, контроль: $-11,6$; $p=0,042$), снижается скованность и улучшается функционирование суставов (5 исследований, $n=560$; Хондрогад: $-247,8$; контроль: $-11,2$; $p=0,0462$). Таким образом, Хондрогад с высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) субстанции CS-Bioactive© Бионберика С.А.У (Испания), является безопасным и эффективным препаратом, поэтому целесообразно его применение у пациентов с ОА и старческой астенией и полиморбидными состояниями, такими как ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в том числе у пациентов в условиях гиподинамии и хронического стресса.

Следует помнить, что ожидать результатов применения ХС/ГС в комплексной терапии ЛС следует при условии

назначения длительных курсов, адекватных доз препаратов, в производстве которых используются субстанции с высоким фармацевтическим качеством. Эффективность лекарственного средства определяется с позиций доказательной медицины и выражается в уменьшении клинических проявлений заболевания и улучшении качества жизни больного. В то же время врачу следует помнить, что при общих закономерностях назначения лечения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом возраста, пола, анамнеза, сопутствующих заболеваний, особенностей метаболизма и гемодинамики.

Заключение

На сегодняшний день есть четкое понимание того, что терапия ЛС должна быть долговременной, включать комплексную поддержку мышечной ткани, тренировку баланса, обязательную когнитивно-поведенческую терапию. Максимальная безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы ХС и ГС, имеющих широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов. В то же время остается еще много нерешенных вопросов профилактики, стимулирования нейротрофики, торможения процессов нейродегенерации, при решении которых лечение ЛС будет более успешным.

Список сокращений

АСМ – аппендикулярная скелетная мускулатура
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 в/м – внутримышечно
 ГС – глюкозамина сульфат
 ЛС – локомоторный синдром
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ХС – хондроитина сульфат
 NF- κ B – транскрипционный фактор каппа-би

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ikemoto T, Arai YC. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018;13:819-27. DOI:10.2147/CIA.S148683
- Отчет «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2017 года». Режим доступа: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf. Ссылка активна на 20.12.2018 [Отчет “Mirovye demograficheskie perspektivy: peresmotrennoe izdanie 2017 goda”. Available at: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf. Accessed: 20.12.2018 (in Russian)].
- Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):90-5 [Putilina MV. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5):90-5 (in Russian)].
- Lee Y, Kim J, Chon D, et al. The effects of frailty and cognitive impairment on 3-year mortality in older adults. *Maturitas*. 2018;107:50-5. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.10.006
- Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1815-22. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211476
- Domenichello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:284-90. DOI:10.1016/j.pnpbp.2019.04.006
- Matsumoto H, Hagino H, Wada T, Kobayashi E. Locomotive syndrome presents a risk for falls and fractures in the elderly Japanese population. *Osteoporos Sarcopenia*. 2016;2(3):156-63. DOI:10.1016/j.afos.2016.06.001
- Tanimura C, Matsumoto H, Tokushima Y, et al. Self-care agency, lifestyle, and physical condition predict future frailty in community-dwelling older people. *Nurs Health Sci*. 2018;20:31-8. DOI:10.1111/nhs.12376
- Castell MV, Van der Pas S, Otero A, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:359. DOI:10.1186/s12891-015-0807-8
- Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Prognostic Importance of Frailty in Cancer Survivors. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):2538-43. DOI:10.1111/jgs.13819
- Ishak NA, Zahari Z, Justine M. Kinesiophobia, Pain, Muscle Functions, and Functional Performances among Older Persons with Low Back Pain. *Pain Res Treat*. 2017;2017:3489617. DOI:10.1155/2017/3489617
- Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):106-11 [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):106-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161165106-111
- Yamada K, Kubota Y, Tabuchi T. 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

14. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative. *Age Ageing*. 2017;46(3):470-6. DOI:10.1093/ageing/afw216
15. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;14:135-51. DOI:10.1007/7854_2012_211
16. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *PMЖ*. 2011;9(19):569-73 [Putilina MV. Modern ideas about the therapy of anxiety-depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMZh*. 2011;9(19):569-73 (in Russian)].
17. Zambon S, Siviero P, Denkinger M, et al. Role of Osteoarthritis, Comorbidity, and Pain in Determining Functional Limitations in Older Populations: European Project on Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:801-10. DOI:10.1002/acr.22755
18. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Деменок Д.В., и др. Возрастзависимые костно-мышечные заболевания как ведущий фактор риска падений. *Лечебное дело*. 2019;1:28-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastzavisimye-kostno-myshechnye-zabolevaniya-kak-vedushiy-faktor-riska-padeniy>. Ссылка активна на 12.01.2021 [Naumov AV, Khovasova NO, Demenok DV, et al. Age-related musculoskeletal diseases as a leading risk factor for falls. *Lechebnoye delo*. 2019;1:28-39. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastzavisimye-kostno-myshechnye-zabolevaniya-kak-vedushiy-faktor-riska-padeniy>. Accessed: 12.01.2021 (in Russian)].
19. Путилина М.В. Остеоартроз в практике невролога: «старые-новые возможности». *Неврология и ревматология. Consilium Medicum*. 2016;1:66-69 [Putilina MV. Osteoarthritis in the practice of a neurologist: "old-new opportunities". *Neurology and rheumatology. Consilium Medicum*. 2016;1:66-9 (in Russian)].
20. Alexandre TS, Duarte YA, Santos JL, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in São Paulo – SABC Study. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;21(Suppl. 2):e180009. DOI:10.1590/1980-549720180009.supl.2
21. Сафонова Ю.А. Саркопения как фактор риска падений и переломов. *Клиницист*. 2019;13(3-4):22-8 [Safonova YuA. Sarcopenia risk factor for falls and fractures. *The Clinician*. 2019;13(3-4):22-28 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-22-28
22. Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, et al. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(3):229-34. DOI:10.1007/s00223-016-0220-9
23. Yang M, Hu X, Wang H, et al. Sarcopenia predicts readmission and mortality in elderly patients in acute care wards: a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;8(2):251-8. DOI:10.1002/jcsm.12163
24. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169 (Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601).
25. Livshits G, Kalinkovich A. Inflammation as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2019;56:100980. DOI:10.1016/j.arr.2019.100980
26. Perkisas S, Baudry S, Bauer J, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med*. 2018;9:739-57. DOI:10.1007/s41999-018-0104-9
27. Leveille SG, Bean J, Bandeen-Roche K, et al. Musculoskeletal pain and risk for falls in older disabled women living in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):671-8. DOI:10.1046/j.1532-5415.2002.50161.x
28. Lo-Ciganic WH, Floden L, Lee JK, 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):1390-8. DOI:10.1016/j.joca.2017.03.017
29. Al-Aama T. Falls in the elderly: spectrum and prevention. *Can Fam Physician*. 2011;57(7):771-6 (Erratum in: *Can Fam Physician*. 2014;60(3):225).
30. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головозакружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33-8 [Putilina MV, Baranova OA. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program "GLOBUS", (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5):33-8 (in Russian)].
31. Li Y, Liu M, Sun X, et al. Independent and synergistic effects of pain, insomnia, and depression on falls among older adults: a longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):491. DOI:10.1186/s12877-020-01887-z
32. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006;5:29-34 [Putilina MV, Soldatov M. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Doctor*. 2006;5:29-34 (in Russian)].
33. Ali A, Arif AW, 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
34. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, et al. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. *Pain Manag Nurs*. 2012;13(1):27-51. DOI:10.1016/j.pmn.2010.12.003
35. Lints-Martindale AC, Hadjistavropoulos T, Lix LM, Thorpe L. A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *Clin J Pain*. 2012;28(3):226-37. DOI:10.1097/AJP.0b013e3182290d90
36. Nishimura T, Imai A, Fujimoto M, et al. Adverse effects of the coexistence of locomotive syndrome and sarcopenia on the walking ability and performance of activities of daily living in Japanese elderly females: a cross-sectional study. *J Phys Ther Sci*. 2020;32(3):227-32. DOI:10.1589/jpts.32.227
37. Клинические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией. «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2018. Режим доступа: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf. Ссылка активна на: 12.05.2021 [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu patsientov so starchyeskoj asteniei. "Rossiiskaia assotsiatsiia gerontologov i geriatrov". 2018. Available at: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf. Accessed: 12.05.2021 (in Russian)].
38. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54:247-65 [Nasonov E, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2016;54:247-65 (in Russian)].
39. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019;4:7-14 [Putilina MV, Teplova NV. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine*. 2019;4:7-14 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2019-12152
40. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
41. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач*. 2008;8:27-32 [Putilina MV. Neuroprotective therapy for chronic Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) cerebral ischemia. *Doctor*. 2008;8:27-32 (in Russian)].
42. Wanigatunga AA, Di J, Zipunnikov V, et al. Association of Total Daily Physical Activity and Fragmented Physical Activity With Mortality in Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912352. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.12352
43. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *PMЖ*. 2009;17(4):261-6 [Putilina MV. Features of combined neuroprotective therapy for acute disorders of cerebral circulation. *RMZh*. 2009;17(4):261-6 (in Russian)].

44. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):551-7. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.005
45. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(6):1139-47. DOI:10.1007/s40520-016-0700-9
46. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. DOI:10.1016/j.joca.2019.06.011
47. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., и др. Дифференциальный хемотрективный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018;12(2):36-43 [Gromova OA, Torshin IYu, Leela AM, et al. Differential chemoreactom analysis of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic combinations. *Modern Rheumatology*. 2018;12(2):36-43 (in Russian)].
49. Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;365:l1628. DOI:10.1136/bmj.l1628
50. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:593-603. DOI:10.1007/s10654-012-9714-6
51. Honvo G, Bruyère O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. DOI:10.1007/s12325-019-00921-w
52. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1347-57. DOI:10.1007/s10067-012-2022-4 (Erratum in: *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1527).
53. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007;96(12):3168-80. DOI:10.1002/jps.20997
54. Духанин А.С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога). *Современная ревматология*. 2018;12(2):79-87 [Dukhanin AS. Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view). *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):79-87 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-79-87
55. Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. *Фарматека*. 2017;7:46-51 [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Farmateka*. 2017;7:46-51 (in Russian)].
56. Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *РМЖ*. 2017;7:446-50 [Udovika MI. Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic slow-acting drugs in the treatment of primary and post-traumatic osteoarthritis of the knee joints. *RMZh*. 2017;7:446-450 (in Russian)].
57. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. *Современная Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399-410 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):399-410 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021



OMNIDOCOR.RU