

Результаты открытого проспективного многоцентрового исследования без группы контроля эффективности и безопасности терапии препаратом Мукосат® пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

А. А. Рогожин, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии КГМА филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Ан. Б. Данилов, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Хроническая боль в спине является существенной проблемой здравоохранения и государства, так как приводит к огромным финансовым затратам. В связи с этим постоянно происходит поиск новых методов и оценка эффективности и безопасности уже имеющихся методов лечения. Проведено исследование симптом-модифицирующих эффектов 2-х месячного лечения препаратом Мукосат® у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника на основании общепринятых критериев оценки тяжести заболевания. Получены значимые результаты снижения интенсивности боли, улучшения качества жизни и жизнедеятельности у амбулаторных пациентов после двухмесячного применения парентеральной формы хондроитинсульфата (препарат Мукосат). Продемонстрирован высокий уровень безопасности по клиническим и лабораторным показателям.

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что каждый пятый взрослый страдает от хронической или рецидивирующей боли [1]. Среди них боль в спине в целом и в нижней части спины испытывают 24 и 18 % соответственно [2]. При глобальном анализе хроническая боль в спине

названа одной из ведущих причин инвалидизации и остается одной из двух ведущих причин инвалидности в течение последних двух десятилетий [3]. Общие затраты, связанные с болью в спине выражаются в миллиардах долларов и представлены преимущественно (от 75 до 93 %) непрямыми затратами [4–6].

Одним из наиболее дискуссионных вопросов при боли в пояснице является выявление возможных источников болевых ощущений. Среди различных этиологических факторов патология межпозвоночного диска (МПД) рассматривается как основная причина боли в пояснице. Около 40 % случаев поясничной боли связано с дегенеративной болезнью дисков [11]. Непосредственно связан с дегенерацией МПД и так называемый фасеточный синдром, при котором болевой синдром возникает за счет процессов дегенерации непосредственно в самих дугоотростчатых суставах. Уже в начале 40-х годов Badgley и соавт. было показано, что фасеточный синдром является причиной болевого синдрома примерно в 80 % случаев боли в спине. В настоящее время считается, что на долю фасеточного синдрома приходится примерно 55 % болевых синдромов в шейном отделе позвоночника и до 30 % болевых синдромов в нижней части спины. Независимо от причины, универсальным механизмом, участвующим в формировании болевых и других неврологических проявлений боли в нижней части спины (БНС), являются воспалительные реакции. Клинико-экспериментальные исследования убедительно показывают, что воспалительные реакции участвуют как в процессах дегенерации дисков [12], так и могут играть важную роль в генерации боли [11]. Провоспалительные молекулы секретируются как клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца самого диска, так и макрофагами, Т-клетками и нейтрофилами. Эти цитокины запускают каскад патофизиологических реакций со стороны клеток МПД, которые могут стимулировать аутофагию, ускоренное старение и апоптоз. В этом процессе участвуют различные секретируемые в МПД провоспалительные медиаторы: ФНО- α , ИЛ-1 α/β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, хемокины, простагландины (ПГЕ). Среди них ФНО- α и ИЛ-1 α/β являются наиболее изученными [7]. Эти цитокины стимулируют деградацию его матрикса, продукцию хемокинов, что приводит к изменениям клеточного фенотипа.

С учетом вышеизложенного, при подборе комплексного лечения дорсалгий, важно включение в комплексную терапию лекарственных препаратов, патогенетическое действие которых проявляется как улучшением состояния межпозвоночных дисков и фасеточных суставов, так и уменьшением выраженности воспалительных процессов в перечисленных структурах. В связи с достаточно высоким риском серьезных побочных эффектов при применении НПВП, растет интерес к использованию альтернативных препаратов с противовоспалительной активностью в лечении боли в спине. К ним относятся препараты SYSADOA, представленные глюкозамина сульфатом, хондроитина сульфатом, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои.

Клиническая эффективность и безопасность применения препаратов SYSADOA показан в большом количестве исследований. Кокрановский метаанализ применения хондроитина при остеоартрите показал эффективность в отношении снижения интенсивности боли по сравнению с плацебо при равном или меньшем числе осложнений [14]. В более позднем метаанализе, опубликованном в 2018 году, было продемонстрировано, что хондроитин превосходит плацебо в отношении снижения боли и улучшения функции у пациентов с артритом коленного и тазобедренного суставов [15]. Результаты применения хондроитина в плацебо-контролируемых исследованиях при боли в спине остаются скудными. Было показано, что комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата превосходила плацебо в снижении боли в колене при артрозе коленного сустава и боли в нижней части спины [8].

Хондроитина сульфат (ХС) представляет собой гетерогенный класс полисахаридов, что обусловлено наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярном весе (мол. масса — 20000–30000). ХС — гликозаминогликан (ГАГ), представленный в некоторых тканях тела, ингибирует разрушение хряща. Существует два типа ХС. Хондроитин-4-сульфат, у которого сульфогруппа расположена у 4 атома углерода N-ацетилгалактозаминового остатка, извлекается преимущественно из тканей млекопитающих. Хондроитин-6-сульфат, у которого сульфогруппа расположена у 6 атома углерода, извлекается преимущественно из акульего хряща. Эти два типа ХС неодинаковы и имеют различные молекулярный вес, потенциальную биодоступность и чистоту [13].

В нашей стране первый ХС в форме раствора для инъекций был синтезирован и исследован в 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКГП) под названием «Артрон». В последующем название препарата было заменено на Мукосат, под которым лекарственный препарат прошел регистрационные исследования и с 1994 г. начал использоваться в качестве лекарственного средства для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование без группы контроля эффективности и безопасности терапии препаратом Мукосат® пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Исследование проводилось на базе 5 клинических больниц. Решение о назначении препарата Мукосат® и, соответ-

ственно, включении пациента в программу принималось на основании рутинной практики.

В исследование были включены 100 пациентов с хронической болью в нижней части спины: 24 мужчины и 76 женщин. Средний возраст ($M \pm SD$) мужчин составил $51,38 \pm 8,11$ лет (от 37 до 64 лет), женщин $53,87 \pm 8,26$ лет (от 25 до 65 лет). Возрастных различий между мужчинами и женщинами обнаружено. Критерии включения и исключения из исследования представлены в таблице 1.

Всем больным было проведено полное клиническое обследование, включающее оценку роста и веса, неврологический осмотр, определение в сыворотке крови уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, глюкозы, коагулограммы (фибриноген, протромбин, АЧТВ), С-реактивного белка. На всех визитах

Таблица 1.

Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения в исследование
1. Возраст пациентов — от 18 до 65 лет
2. Наличие дегенеративных изменений позвоночника, подтвержденное рентгенологическим исследованием, для исключения специфических поражений
3. Наличие результатов последнего рентгенологического обследования не позднее 2 лет до момента включения в исследование
4. Наличие болевого синдрома с локализацией в области пояснично-крестцового отдела длительностью более 3 месяцев (наличие сопутствующего болевого синдрома другой локализации и/или остеоартрита и/или остеохондроза не является критерием невключения)
5. Наличие стабильной клинической картины течения заболевания
6. Оценка боли по ВАШ более 40 мм
7. Отсутствие противопоказаний к внутримышечному введению препаратов
8. Отсутствие анамнестических указаний на непереносимость препарата
9. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании
Критерии невключения в исследование:
1. Применение симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) в течение последних 3 мес
2. Наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации
3. Наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний, наличие травм головного мозга и позвоночника в анамнезе
4. Наличие в анамнезе или выявленных на этапе скрининга секвестрированных грыж и/или грыж дисков более 8 мм; выраженная гипермобильность, спондилолистезы более 5 мм
5. Склонность к кровоточивости, тромбозам в анамнезе
6. Применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия
7. Применение антидепрессантов, антиконвульсантов, опиоидных анальгетиков
8. Беременность или лактация
9. Наличие в анамнезе перенесенного хирургического лечения позвоночника
10. Другие состояния, которые делают участие пациента невозможным (по мнению исследователя)

пациенты оценивались на наличие нежелательных явлений.

Оценка результатов лечения проводилась спустя 30 (± 5 дней) — 2-ой визит, затем через 60 (± 5 дней) — 3-ий визит и через 90 (± 5 дней) — 4-ый визит. Первичным критерием эффективности являлось снижение интенсивности боли по ВАШ. Ко вторичным критериям относились изменения значения функциональных индексов: использовались Индекс общего самочувствия (WHO5); шкала EQ-5D опросник Ролланда-Морриса. Интенсивность боли повторно оценивалась на всех визитах, а шкалы и опросники заполнялись на визитах 1, 2, 3.

Оценка безопасности основывалась на отсутствии клинических и лабораторных побочных эффектов.

Все пациенты получали стандартное лечение, которое могло включать НПВП, миорелаксанты, парацетамол, физиотерапевтические методы лечения. Препарат Мукосат® в соответствии с инструкцией по применению назначался по схеме: 1 мл в/м через день первые 3 дня, далее, при хорошей переносимости — по 2 мл в/м через день до 25–30 инъекций (период лечения — 60 дней).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне терапии практически у всех пациентов наблюдалось улучшение клинических показателей и параметров качества жизни.

Первичным критерием эффективности в исследовании являлось изменение показателей оценки тяжести заболевания после окончания терапии препаратом Мукосат® по сравнению с исходными значениями этих показателей по шкале ВАШ. Средняя интенсивность болевого синдрома по 100-мм ВАШ на момент начала исследования составила 60 мм. В ходе лечения интенсивность боли снижалась и через один месяц составляла $35,59 \pm 15,09$ мм, а через два месяца терапии (визит 3) — $22,11 \pm 18,4$ мм; получены высоко значимые различия (табл. 2).

Важным является, что снижение боли сохранялось через месяц после окончания терапии (на визите 4) — средняя интенсивность составила $15,27 \pm 16,59$ мм. При оценке индивидуальных показателей только у одного пациента отмечалось нарастание интенсивности боли к моменту окончания исследования, у остальных пациентов болевой синдром уменьшался (рис. 1).

При разделении пациентов на группы с отсутствием боли, слабой, умеренной и сильной болью в соответствии с рекомендациями [9, 10] отмечался рост числа пациентов в группе без боли и со слабой болью и уменьшение числа пациентов в группах с умеренной и сильной болью (рис. 2).

Таблица 2. Характеристика показателя ВАШ по визитам. Описательная статистика.

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE	Однофакторный дисперсионный критерий Фридмана*, χ^2 (p)
1	101	60	60	40	100	50	70	12,02	20,04	1,2	245,6 (<0,0001)
2	100	35,59	36,5	0	70	30	50	15,09	42,41	1,51	
3	100	22,11	20	0	70	9	30	18,4	83,21	1,84	
4	100	15,27	10	0	65	0	20,5	16,59	108,67	1,66	

* Непараметрический тест, используется для анализа зависимых (парных) выборок.

К окончанию курса Мукосата 19 пациентов не испытывали боли, а 68 пациентов отмечали только слабую боль. Пациенты с сильной болью перешли в подгруппы со слабой или умеренной болью.

Вторичные критерии эффективности продемонстрировали сходные показатели, также под-

тверждавшие положительные изменения в результате проведенной терапии. Снижение интенсивности боли сопровождалось нарастанием индекса WHO5 от исходных $33,47 \pm 21,95$ баллов до $44,46 \pm 25,15$ к первому месяцу и до $55,09 \pm 30,73$ ко окончанию курса Мукосата. Получено значимое нарастание

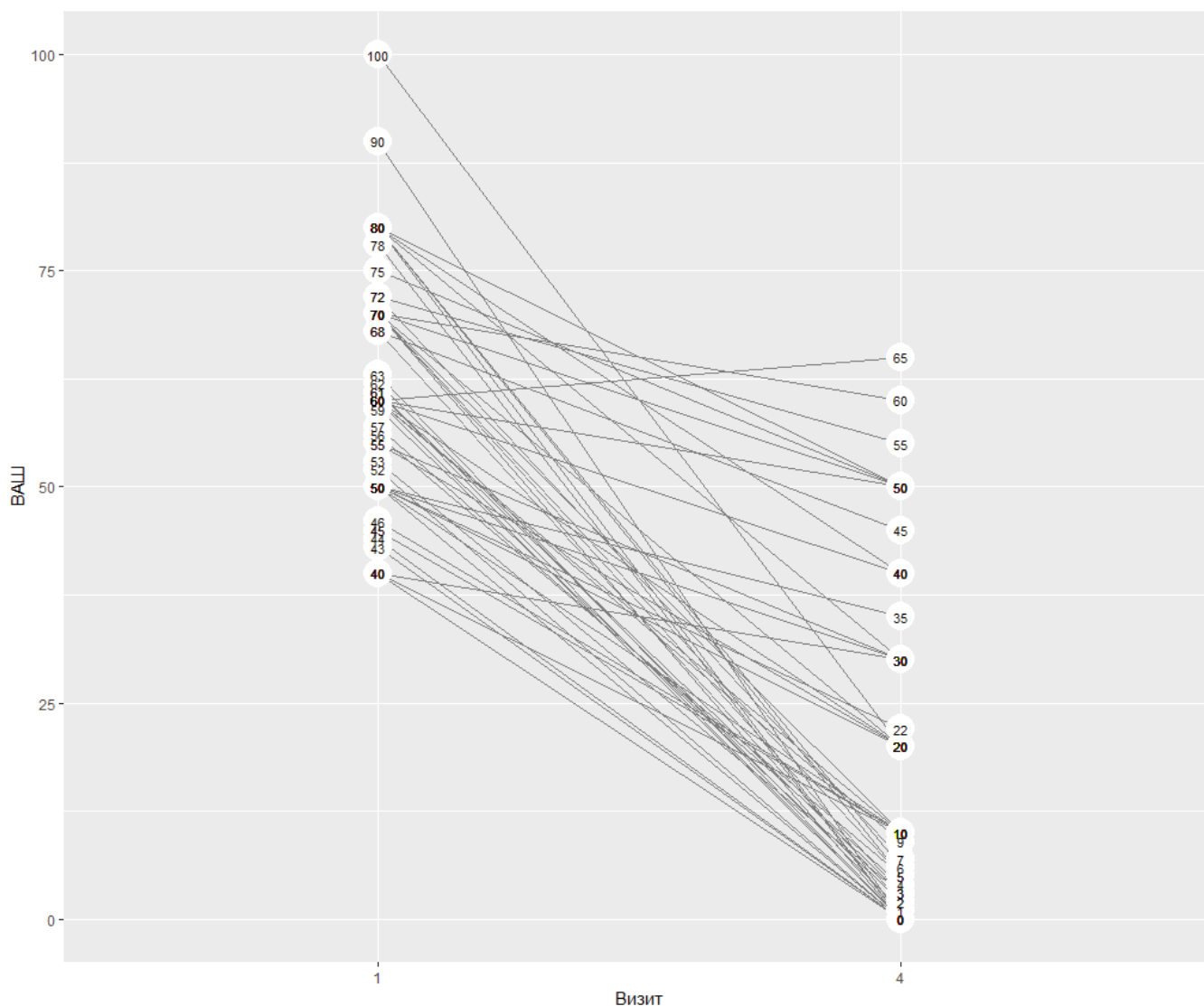


Рис. 1. Изменение значений показателя ВАШ после окончания терапии по сравнению с исходными значениями.

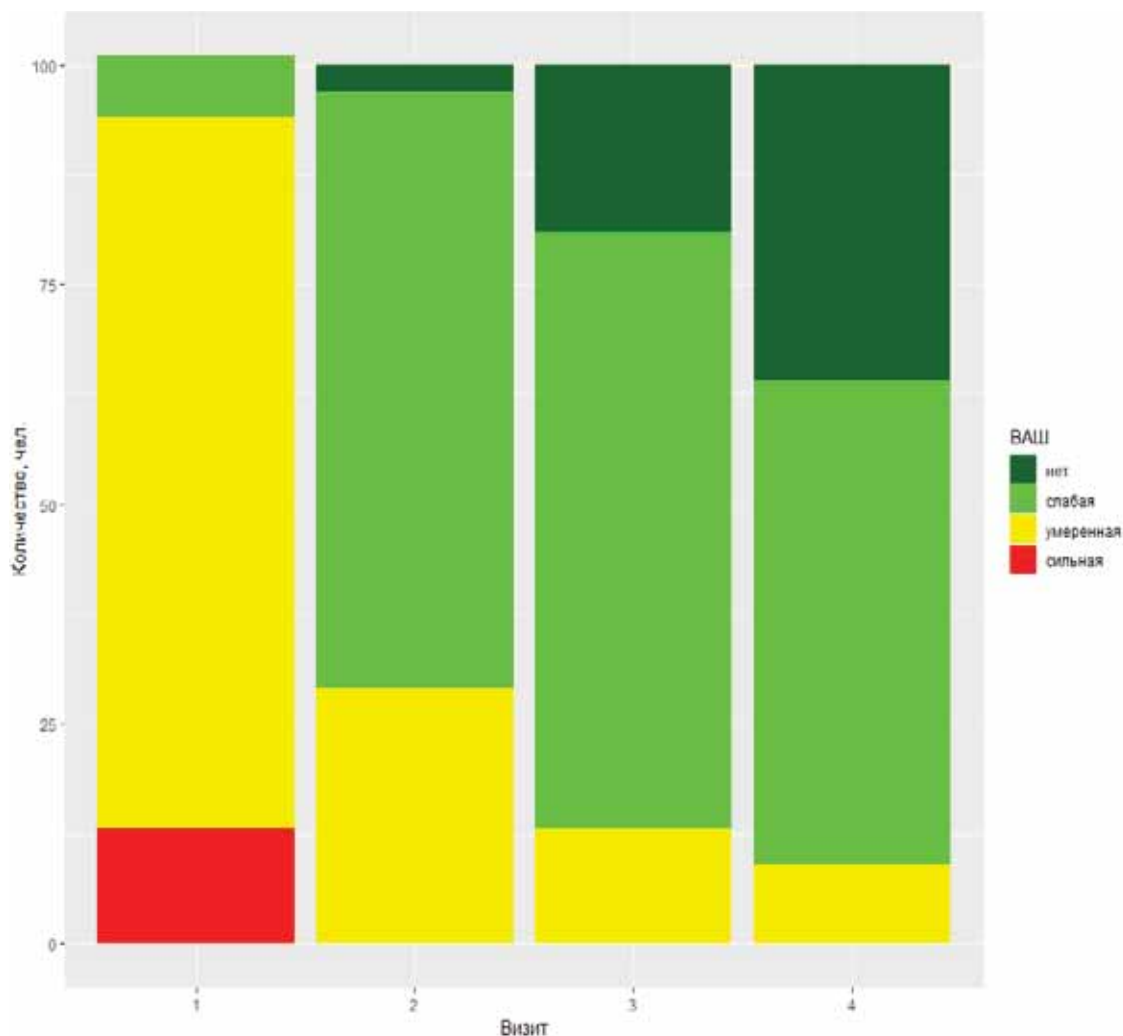


Рис. 2. Диаграмма распределения сгруппированных значений ВАШ по визитам

показателей индекса общего самочувствия (WHO5) (табл. 3).

Пациенты отмечали облегчение повседневной и профессиональной деятельности, что подтверждалось снижением количества баллов по опроснику Роланда-Морриса: среднее значение снизилось с $10,16 \pm 2,97$ баллов до $3,96 \pm 3,44$ баллов (табл. 4).

Таким образом, можно проследить не только влияние терапии на боль, но и на качество жизни и дви-

гательную активность среди пациентов с хронической болью в пояснице.

Биохимические показатели АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и глюкозы были получены у всех пациентов, принимавших участие в исследовании. Данные по свертывающей системе у 99 % для фибриногена и АЧТВ и у 98 % для протромбина. Уровень С-реактивного белка был оценен у 80 пациентов. Было получено статистически значимое снижение концентрации

Таблица 3. Характеристика показателя WHO5 (индекс общего самочувствия) по визитам. Описательная статистика

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE	Однофакторный дисперсионный критерий Фридмана*, χ^2 (p)
1	100	33,47	32	1	88	12,75	49	21,95	65,57	2,19	103,4 (<0,0001)
2	100	44,46	52	0	92	18,75	64	25,15	56,58	2,52	
3	100	55,09	72	0	100	20	80	30,73	55,78	3,07	
4											

* Непараметрический тест, используется для анализа зависимых (парных) выборок.

Таблица 4. Характеристика анкетирования по опроснику Ролланда-Морриса по визитам. Описательная статистика

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE	Однофакторный дисперсионный критерий Фридмана*, χ^2 (p)
1	100	10,16	10	2	17	9	11,25	2,97	29,27	0,3	148,1 (<0,0001)
2	100	5,9	6	0	12	4	8	2,81	47,54	0,28	
3	100	3,96	4	0	16	1	6	3,44	86,81	0,34	
4	—										

* Непараметрический тест, используется для анализа зависимых (парных) выборок.

Таблица 5. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатель	N	Изменение среднего значения		pw	t (p)
		Δ	%		
АЛТ, Ед/л	100	-2,79	12	0,07	1,47 (0,144)
АСТ, Ед/л	100	-1,47	6	0,011	1,65 (0,103)
Мочевина, ммоль/л	100	0,06	1	0,452	— 0,54 (0,59)
Креатинин, мкмоль/л	100	-0,37	0	0,607	0,33 (0,743)
Глюкоза, ммоль/л	100	-0,26	5	0,008	2,8 (0,006)
Фибриноген, г/л	99	0	0	0,845	0 (0,997)
Протромбин, %	98	1,16	2	0,496	— 0,97 (0,336)
АЧТВ, с	99	0,08	0	0,659	— 0,24 (0,813)
С-реактивный белок, мг/л	80	-0,25	12	0,009	2,48 (0,015)

pw — статистическая значимость различий между визитами по непараметрическому ранговому тесту Вилкоксона для зависимых выборок

t — тест Стьюдента для зависимых выборок (парный тест Стьюдента)

глюкозы (в среднем на 5 %) и С-реактивного белка (в среднем на 12 %) между 3 и 1 визитами (как по параметрическим, так и по непараметрическим тестам). Различия в биохимические показатели функции печени и почек, а также свертывающей системы крови между 3 и 1 визитами не имели статистической значимости (табл. 5).

Исследование завершили все пациенты. Нежелательных явлений за все время проведения исследования не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдательная программа исследовала безопасность и эффективность лечения Мукосатом 100 пациентов с болью в пояснице. Основной целью проспективного исследования является демонстрация возможностей применения и безопасности препарата в реальной клинической практике, что позволяет практикующему врачу сформировать представление о возможностях использования Мукосата при боли в спине.

Необходимо подчеркнуть, что в исследование вошли не все пациенты с болью в пояснице. Во-первых, исследование касалось пациентов с хронической болью в спине (длительностью более 3-х месяцев), то есть, так называемых «трудных пациентов». Во-вторых, так как препарат Мукосат, как и все хондроитинсульфаты, обладает медленной противовоспалительной активностью и, как следствие, влияет, в первую очередь, на ноцицептивную боль, при включении в исследование выделялись пациенты у которых не было выраженных признаков нейропатической боли. Поэтому при наличии у пациента показаний для назначения пациенту препаратов, применяемых для лечения нейропатической боли (антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики), пациент не попадал в исследование. С этой же целью в исследование не включались пациенты с выраженными факторами риска радикулопатии. Так как основными причинами радикулопатии являются грыжи диска, стеноз позвоночного канала и дегенеративный спондилоартроз [16], в исследова-

ние не включались пациенты с секвестрированными грыжами или грыжами дисков более 8 мм; выраженной гипермобильностью, спондилолистезами более 5 мм, которые являются группой риска по наличию скрытой радикулопатии и, как следствие, формирования хронической нейропатической боли. Так известно, что от 16 до 55 % пациентов с хронической болью в пояснице могут иметь нейропатический компонент боли [17]. Кроме того, исключение пациентов с большими размерами грыж, гипермобильностью и спондилолистезами позволяло предполагать значительную роль спондилоартроза в развитии болевого синдрома у наших пациентов. Таким образом, пациенты, участвовавшие в программе, не имели нейропатической боли, требовавшей медикаментозной коррекции, и не имели признаков, позволявших предполагать дискогенный или дисфиксационный характер боли в пояснице.

Так как данное исследование было наблюдательным, то длительность терапии выбрана в соответствии с инструкцией к препарату Мукосат. Кроме того, был разрешен приём НПВП и морелаксантов. Выбор оценочных шкал также был ограничен шкалами, играющими роль в оценке состояния пациента на поликлиническом приеме. Для получения полной клинической картины врачу необходимо понимать интенсивность боли (для чего была использована шкала ВАШ), влияния боли на трудоспособность и способность к самообслуживанию (шкала Роланда-Морриса), и при этом понимать общее состояние пациента, на которое могут влиять сопутствующие заболевания, для чего использовалась шкала WHO5 и EQ-5D.

Основным результатом исследования являлось снижение интенсивности болевого синдрома к концу терапии. Снижение боли наблюдалось к концу первого месяца лечения и продолжалось в течение второго месяца. Скорость наступления симптоматического эффекта ХС увеличивается при внутримышечном введении по сравнению с пероральным приемом за счет повышения биодоступности ХС. После внутримышечного введения ХС уже через 15 мин обнаруживается в синовиальной жидкости, затем попадает в хрящевую ткань сустава, где его содержание достигает максимальной концентрации через 48 ч [18, 19]. Таким образом, мы можем предполагать вклад Мукосата в снижение интенсивности боли у пациентов с первого месяца терапии. Так как большинство пациентов после второго визита не получали НПВП, дальнейшее снижение интенсивности боли может объясняться постепенным развитием эффекта ХС. Важно отметить, что противоболевой эффект сохранялся через месяц после окончания терапии. Что совпадает с имеющимися данными о сохранении

эффекта от препаратов SYSADOA в течение двух месяцев после их отмены [25].

Известно, что у пациентов с болью в спине снижение интенсивности боли может не приводить к улучшению качества жизни и не сопровождаться увеличением физических возможностей [20]. В этой связи необходимо подчеркнуть, что в нашем исследовании отмечалось как нарастание индекса общего самочувствия WHO5, так и снижение баллов по результатам опросника Роланда Морриса. Полученные данные хорошо соотносятся с результатами исследования применения Мукосата у пациентов с остеоартрозом [21].

Противовоспалительная активность Мукосата могла быть прослежена по снижению уровня С-реактивного белка (СРБ) между первым и третьим визитами. В среднем снижение составило 0,25 мг/л или 12 % и было значимым. Относительно небольшое снижение СРБ может объясняться исходно низким уровнем. Практически ни у кого из включенных пациентов уровень СРБ не превышал нормальных значений, а максимальный уровень СРБ составил 6,94 мг/мл. Таким образом, значимое снижение уровня СРБ подтверждает наличие противовоспалительного эффекта Мукосата. Степень снижения уровня СРБ совпадает с результатами полученными в недавно опубликованном пилотном двойном слепом исследовании применения хондротинсульфата при артрозе коленного сустава [26].

Наиболее распространенными побочными эффектами НПВП, кроме воздействия на желудочно-кишечный тракт, являются гепатотоксичность, нефротоксичность и влияние на свертывающую систему крови. В ходе исследования не было выявлено влияния Мукосата на показатели АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и свертывающей системы крови. Ни один из этих параметров значимо не менялся в ходе исследования, что свидетельствует о высокой нефро- и гепатобезопасности Мукосата. Полученные результаты подтверждаются данными метаанализа об отсутствии различий между ХС и плацебо по частоте побочных эффектов [14] и данными о низкой общей токсичности ХС, равной 6 по 100-балльной шкале, на основании чего, по мнению экспертов EULAR, ХС является самым безопасным лекарственным средством для лечения остеоартрита [22].

К концу двухмесячного применения Мукосата отмечалось небольшое снижение уровня глюкозы, которое не достигало клинически значимых цифр. Мы не смогли найти в литературе данных о снижении уровня глюкозы при применении хондротинсульфата. Имеются данные об эффектах глюкозаминсульфата на метаболизм глюкозы. Так отмечалось, что глюкозаминсульфат может вызвать инсулиноре-

зистентность [23] а совместное пероральное применение глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата может повышать уровень глюкозы сыворотки крови, при этом внутримышечное введение не оказывало такого влияния [24].

В заключение необходимо отметить, что с учетом дизайна исследования невозможно выделить роль Мукосата в полученных результатах лечения, но представленная информация интересна для практикующего врача, так как позволяет получить реалистичные ожидания от применения Мукосата и его безопасности в лечении пациентов с хронической болью в спине.

ВЫВОДЫ

Настоящее исследование продемонстрировало клинически значимое снижение выраженности боли, уменьшение нарушений жизнедеятельности и улучшение качества жизни амбулаторных пациентов с хронической болью в спине при применении препарата Мукосат в комплексной терапии.

Быстрый обезболивающий эффект позволяет рекомендовать парентеральную форму как предпочтительную, при отсутствии противопоказаний.

Полученные данные о безопасности применения препарата Мукосат позволяют рекомендовать его широкой группе пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011; 11 (1): 770.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May; 10 (4):287–333.
- Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.
- Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands. *Pain*. 1995 Aug; 62 (2):233–40.
- Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai KS, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 May 15; 37 (11):E668–77.
- Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88 (suppl 2):21–24.
- Shamji MF, Setton LA, Jarvis W, So S, Chen J, Jing L, Bullock R, Isaacs RE, Brown C, Richardson WJ. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:1974–1982.
- Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Mosure JC, Kim PD. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med*. 1999 Feb; 164 (2):85–91.
- Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short-Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S 240–252.
- Schroeder M, Viezens L, Schaefer C, Friedrichs B, Algenstaedt P, Ruther W, Wiesner L, Hansen-Algenstaedt N. Chemokine profile of disc degeneration with acute or chronic pain. *J Neurosurg Spine*. 2013; 18:496–503.
- Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg*. 1990; 72:403–408.
- Partridge S. M. The chemistry of connective tissues. The state of combination of chondroitin sulphate in cartilage. *Biochem J*. 1948; 43 (3): 387–397.
- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1: CD005614.
- Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13 (1):170.
- Tarulli, A. W., & Raynor, E. M. (2007). Lumbosacral Radiculopathy. *Neurologic Clinics*, 25 (2), 387–405.
- Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016;20 (6):861–873.
- Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат). Ленинград: ЛенГИДУВ им. С. М. Кирова; 1990. <https://www.diamed-farma.com/ru/researches/>
- Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6:14–21. PMID: 18667340.
- Kovacs FM, Abraira V, Zamora J, Teresa Gil del Real M, Llobera J, Fernández C. Correlation between pain, disability, and quality of life in patients with common low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29 (2):206–10.
- Майко О. Ю. Оценка эффективности терапии с использованием препарата хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях/ *Лечащий врач* № 4/2019; с. 32–38.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:960–977.
- Dostrovsky N. R., Towheed T. E., Hudson R. W., Anastassiades T. P. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. Vol. 19. № 4. P. 375–380.
- Удовика М. И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов, РМЖ, *Ревматология* № 7–2017, с. 446–450.
- SySADOA; symptomatic slow acting drugs of OA. In: Rovenský J., Payer J. (eds) *Dictionary of Rheumatology*. Springer, Vienna, 2009.
- Rondanelli M, Braschi V, Gasparri C, et al. Effectiveness of Non-Animal Chondroitin Sulfate Supplementation in the Treatment of Moderate Knee Osteoarthritis in a Group of Overweight Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2019;11 (9):2027.