

Оценка эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленных суставов

Усова Е.В., Аверкиева Ю.В., Летаева М.В., Малышенко О.С.,
Королева М.В., Раскина Т.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово
Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы) у пациентов 75 лет и старше с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включено 38 больных в возрасте 75 лет и старше с ОА коленных суставов (по критериям American College of Rheumatology — ACR, 1986 г.), II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нуждающихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все пациенты получали Алфлутоп по стандартной схеме: 1 мл внутримышечно ежедневно № 20. Оценивали динамику боли при движении по шкале ВАШ, индексу WOMAC, опроснику EQ-5D. У всех пациентов определяли коморбидность по индексу Чарлсона, полипрагмазию и безопасность терапии. Длительность исследования составила 8 нед.

Результаты и обсуждение. К 21-му дню терапии Алфлутопом установлено статистически значимое снижение боли, скованности, функциональной недостаточности по индексу WOMAC ($p < 0,001$) и улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,001$), к 56-му дню — уменьшение количества дней приема НПВП ($p = 0,005$).

Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне коморбидности у большинства пациентов (94,7%). Среднее количество препаратов, принимаемых пациентами, составило $5,0 \pm 1,5$, что указывает на наличие полипрагмазии. Серьезных и тяжелых нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Результаты исследования показали статистически значимую эффективность и безопасность Алфлутопа у пациентов старшей возрастной группы с ОА коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; старшая возрастная группа; Алфлутоп; эффективность; безопасность.

Контакты: Екатерина Владимировна Усова; usova.ekaterina.93@mail.ru

Для ссылки: Усова ЕВ, Аверкиева ЮВ, Летаева МВ и др. Оценка эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2021;15(1):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-60-65

Evaluation of the efficacy and safety of bioactive concentrate from small sea fish in elderly patients with knee osteoarthritis

Usova E.V., Averkieva Yu.V., Letaeva M.V., Malyschenko O.S., Koroleva M.V., Raskina T.A.

*Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo;
22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia*

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Alflutop (the bioactive concentrate from small sea fish) in patients aged 75 years and older with knee osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The investigation enrolled 38 patients aged 75 years and older with knee OA (according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, 1986), Kellgren–Lawrence grades II–III, ≥ 40 mm pain visual analogue scale (VAS), who required continuous non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use. All the patients received Alflutop in the standard regimen: a 1-ml intramuscular injection daily for 20 days. The dynamics of pain during movement was assessed using the VAS scale, the WOMAC, and the EQ-5D questionnaire. Comorbidity was determined according to the Charlson comorbidity index, polypharmacy, and the safety of therapy in all the patients. The investigation duration was 8 weeks.

Results and discussion. On day 21 of Alflutop therapy, there was a statistically significant reduction in pain, stiffness, and functional insufficiency according to the WOMAC index ($p < 0.001$) and improvements in quality of life as shown by the EQ-5D questionnaire ($p < 0.001$); on day 56, the number of NSAID intake days decreased ($p = 0.005$).

The findings suggest that there is a high level of comorbidity in the majority (94.7%) of patients. The mean number of drugs taken was 5.0 ± 1.5 , which indicates the presence of polypharmacy. No serious or severe adverse events were recorded.

Conclusion. The results of the investigation showed the statistically significant efficacy and safety of Alflutop in patients with knee OA in the elderly group.

Keywords: osteoarthritis; elderly group; Alflutop; efficacy; safety.

Contact: Ekaterina Vladimirovna Usova; usova.ekaterina.93@mail.ru

For reference: Usova EV, Averkieva YuV, Letaeva MV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bioactive concentrate from small sea fish in elderly patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-60-65

Постарение населения – закономерный процесс, связанный со снижением смертности и рождаемости. В докладе ООН, посвященном анализу изменений возрастной структуры населения, отмечается, что в 2015 г. 20% населения Земли составляли лица 60 лет и старше. Предполагается, что к 2025 г. этот показатель увеличится до 24%, а к 2050 г. – до одной трети [1].

Демографическое старение ставит новые вопросы перед клиницистами, регуляторными органами и социальными службам. Одной из важных медицинских задач является адекватное лечение пациентов старшей возрастной группы.

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание у лиц пожилого и старческого возраста. По данным исследования Global Burden of Disease Study, опубликованного в журнале *Lancet* в 2018 г., ОА страдают более 300 млн человек в 195 странах [2]. В России максимальная общая заболеваемость ОА среди лиц пенсионного возраста составила 70,4 на 1000 населения соответствующего возраста, что более чем в 3,8 раза превышает аналогичный показатель среди населения трудоспособного возраста [3]. Каждый год диагноз ОА впервые устанавливается более чем 600 тыс. пациентам, но и эти данные не отражают его истинной распространенности, поскольку не все больные обращаются за помощью в лечебные учреждения [4]. Распространенность ОА коленных суставов, как и другой локализации, различается в зависимости от изучаемой популяции и выбранного эпидемиологического метода. Так, частота ОА коленных суставов колеблется от 2,0 до 42,4% в зависимости от использованных для диагностики клинических критериев [5].

Главной причиной снижения качества жизни (КЖ) в пожилом и старческом возрасте является хронический болевой синдром – основной клинический критерий ОА. Результаты исследования S. Nana и соавт. [6] свидетельствуют о том, что у лиц старше 60 лет боль при ОА характеризуется большей интенсивностью и продолжительностью, а также статистически более значимым снижением физической активности, чем у лиц молодого возраста. В работе R.J. Cleveland и соавт. [7] показано, что устранение функциональных ограничений и боли при ОА потенциально может снизить риск общей смертности, который может быть увеличен у этих пациентов до 1,6 раза.

Установлено, что больные ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных заболеваний, чем пациенты, не страдающие ОА. Как правило, при ОА одновременно выявляется 5–6 заболеваний [8]. По данным метаанализа, проведенного S. Swain и соавт. [9], коморбидность у больных ОА составила 67% (95% доверительный интервал, ДИ 57–74) против 56% (95% ДИ 44–68) у лиц без ОА. Самыми частыми коморбидными заболеваниями при ОА были инсульт (отношение шансов, ОШ 2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,21–3,12).

Важнейшей проблемой фармакотерапии ОА у больных пожилого и старческого возраста является полипрагмазия – применение ≥ 5 лекарственных средств [10].

В соответствии с рекомендациями ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2019 г. для лечения ОА применяют две основные группы лекарственных препаратов: симптом-модифицирующие средства быстрого действия, к которым относятся различные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК, внутрисуставно), трансдермальные лекарственные системы, и симптом-модифицирующие средства замедленного действия – SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) [11]. SYSADOA сочетают в себе обезболивающее и структурно-модифицирующее действие, при этом их важным преимуществом по сравнению с НПВП и локальными инъекциями ГК являются хорошая переносимость и возможность использования у больных с коморбидными заболеваниями.

Одним из препаратов, которые успешно применяются в ревматологической практике уже более 20 лет, является Алфлутоп, представляющий собой биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы. Механизм его действия заключается в подавлении продукции ряда провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ8 и ИЛ1 β , матриксных металлопротеиназ 13 и 3, ADAMTS4, ингибировании ангиогенеза, связанного с продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, а также в стимуляции хондрогенеза посредством влияния на внеклеточное высвобождение тканевого фактора роста β и экспрессию гена SOX9 [12]. Помимо этого, препарат обладает и антиоксидантным эффектом за счет увеличения активности каталазы и уменьшения уровня внутриклеточного супероксид аниона/пероксид водорода [13]. Алфлутоп широко используется для лечения ОА различной локализации и остеохондроза, имеет убедительную доказательную базу, включающую двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его безопасность, а также анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, в том числе у лиц пожилого возраста [14].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения Алфлутопа у пациентов 75 лет и старше с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. Работа проведена на клинической базе ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.). Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

Длительность исследования составила 8 нед, число визитов (В) – 3: В1 – 1-й день (визит включения в исследование и начала терапии); В2 – 21-й день и В3 – 56-й день (через 8 нед после начала терапии).

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 75 лет и старше с ОА коленных суставов по критериям ACR (American College of Rheumatology) 1986 г.; боль в коленных суставах ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); II или III рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren–Lawrence; потребность в приеме НПВП в стабильной дозе ≥ 30 дней в предшествующие 3 мес.

Критерии невключения: непереносимость Алфлутопа, аллергия на морепродукты, остеонекроз суставных поверхностей, внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 нед, терапия SYSADOA (прием менее чем за 3 мес до начала исследования), травмы и (или) операции на коленных суставах в анамнезе.

В исследование включено 38 больных с установленным диагнозом ОА. Медиана (Ме) возраста пациентов составила 78,8 [76,8; 80,3] года.

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Все пациенты получали Алфлутоп по стандартной схеме: 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней.

Эффективность терапии оценивалась во время всех визитов с помощью индекса WOMAC, позволяющего пациенту самостоятельно указать выраженность симптомов ОА (боль, скованность, функциональная активность) с использованием ВАШ.

Ответом на проводимую терапию считали уменьшение боли по ВАШ на $\geq 20\%$ по сравнению с ее исходным уровнем.

Для оценки КЖ пациентов был использован опросник EQ-5D. Результаты ответов представлены в виде «индекса здоровья» EQ-5D-utility и ВАШ, так называемого термометра здоровья. Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения: $< 0,10$ балла – нет эффекта, $0,10–0,24$ балла – минимальный, $0,24–0,31$ балла – удовлетворительный и $\geq 0,31$ балла – выраженный эффект.

Влияние сопутствующей патологии на отдаленный прогноз оценивалось с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Этот индекс представляет собой балльную оценку (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза 10-летней летальности, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, 3–4 баллах – 52%, ≥ 5 баллах – 85%.

Оценка полипрагмазии (количества используемых лекарственных

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов с ОА (n=38)
Table 1. Initial clinical characteristics of OA patients (n=38)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	14 (36,8)
Женщины, n (%)	24 (63,2)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78,8 [76,8; 80,3]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, n (%):	
II	24 (63,2)
III	14 (36,8)
Продолжительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 11,3]

средств) проводилась с помощью анкетирования пациентов.

Для определения безопасности терапии Алфлутопом оценивали все нежелательные явления (НЯ).

Статистический анализ осуществляли с помощью программного пакета Statistica версии 6.1.478.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Полученные результаты были обработаны непараметрическими и параметрическими методами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне приема Алфлутопа у подавляющего большинства больных наблюдалось существенное ($\geq 20\%$) уменьшение боли в коленных суставах по ВАШ: к В2 – у 26 (68,4%) и к В3 – у 28 (73,7%).

При анализе динамики изменения интенсивности боли, скованности и функциональной недостаточности по WOMAC выявлено статистически значимое снижение всех изучаемых показателей. Терапия Алфлутопом привела к выраженному уменьшению боли по WOMAC у большинства пациентов (рис. 1). Так, уровень боли ко времени В1 составил $215,0 \pm 10,7$ мм, к В2 – $104,0 \pm 4,19$ мм и к В3 – $104,0 \pm 4,01$ мм ($p < 0,001$). Аналогичные изменения претерпели показатели скованности по WOMAC: В1 – $86,6 \pm 3,29$ мм, В2 – $43,7 \pm 1,83$ мм и В3 – $37,3 \pm 1,69$ мм ($p < 0,001$). Уменьшение функциональных нарушений по WOMAC также отмечалось на протяжении всего наблюдения: В1 – $824 \pm 25,9$ мм, В2 – $500 \pm 49,6$ мм и В3 – $471 \pm 47,6$ мм ($p < 0,001$).

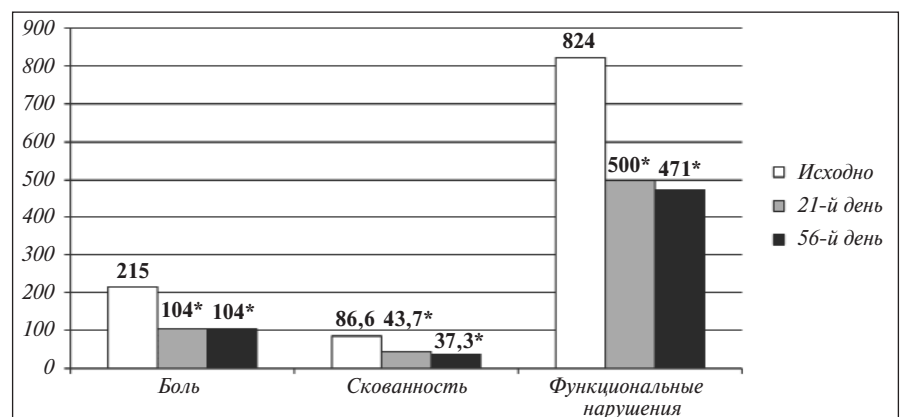


Рис. 1. Динамика показателей индекса WOMAC у больных ОА исходно и через 21 и 56 дней терапии, мм. Здесь и на рис. 2, 3: * – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем

Fig. 1. Changes in WOMAC scores (mm) in patients with OA at baseline, 21, and 56 of therapy. Here and in Figs 2, 3: * $p < 0.001$ compared to the baseline level

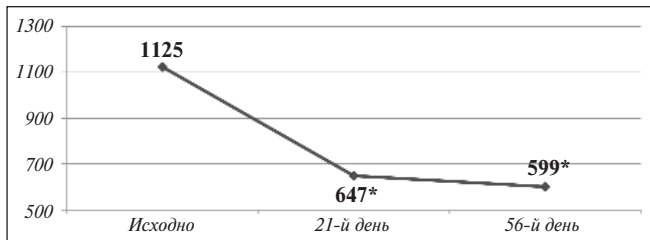


Рис. 2. Динамика суммарного индекса WOMAC у больных ОА исходно и через 21 и 56 дней терапии, мм

Fig. 2. Changes in the total WOMAC scores (mm) in patients with OA at baseline, 21, and 56 of therapy

Выявлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC (рис. 2) по сравнению с исходными показателями: В1 – 1125±135,0 мм, В2 – 647±229,0 мм и В3 – 599,0±50,6 мм (p≤0,001).

Улучшение самочувствия больных привело к существенному уменьшению потребности в НПВП. Исходно все участники исследования использовали препараты этой группы, к 21-му дню отказались от приема НПВП 12 (31,6%), к 56-му – 18 (47,4%) больных. Через 8 нед после начала терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение числа дней приема НПВП до 5 [0; 10] в месяц по сравнению с 14 [7; 15] днями на момент включения в исследование (p=0,005).

При каждом визите у всех больных ОА оценивалось КЖ. При заполнении опросника EQ-5D во время В1 проблемы со здоровьем той или иной степени отметили все пациенты. Проблемы средней степени выраженности по всем компонентам КЖ имело абсолютное большинство больных (78,6%).

При расчете количественного индекса здоровья по опроснику EQ-5D установлено, что исходно у пациентов с ОА показатель индекса здоровья составлял 0,480 [0,480; 0,584]. К 21-му дню терапии (В2) отмечалось статистически значи-

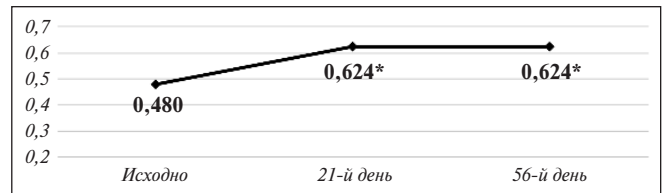


Рис. 3. Динамика индекса здоровья EQ-5D у больных ОА исходно и через 21 и 56 дней терапии

Fig. 3. Changes in the EQ-5D health index scores in patients with OA at baseline, 21, and 56 days of therapy

мое увеличение данного показателя до 0,624 [0,507; 0,713] (p=0,016). Изменение индекса здоровья на фоне терапии Алфлутопом соответствовало минимальному терапевтическому эффекту (Δ EQ-5D – 0,144). Аналогичное соотношение сохранилось и к 56-му дню (В3; рис. 3).

При анализе данных «термометра здоровья» EQ-5D показатели ВАШ за время активного лечения значимо не изменились. Так, значение ВАШ исходно составило 48,1±3,94 мм, а на 21-й день (В2) – 58,7±3,96 мм (p=0,093). Статистически значимое увеличение показателя ВАШ по сравнению с исходным уровнем отмечено через 8 нед наблюдения (В3) – 70,1±3,65 мм (p<0,001).

У всех пациентов был проведен анализ коморбидной патологии (табл. 2).

Индекс Чарлсона равнялся 1–2 баллам у 2 (5,3%) пациентов, 3–4 баллам – у 26 (68,4%), ≥5 баллам – у 10 (26,3%), что свидетельствует о вероятности наступления смерти в ближайшие 10 лет в 26; 52 и 85% случаев соответственно.

Результаты анкетирования показали, что пациенты в среднем принимали 5,0±1,5 различных препаратов для лечения коморбидной патологии, что указывает на наличие у них полипрагмазии. Наиболее часто больные получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 18 (47,4%),

препараты ацетилсалициловой кислоты – 18 (47,4%), ингибиторы протонной помпы – 16 (42,1%), бета-адреноблокаторы – 16 (42,1%), диуретики – 14 (36,8%). Серьезных НЯ за весь период наблюдения не зарегистрировано. НЯ легкой степени тяжести выявлены у 4 (10,5%) пациентов – кратковременное повышение артериального давления. НЯ были купированы путем коррекции антигипертензивной терапии. У 2 (5,3%) больных зафиксировано повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, не превышавшее верхнюю границу нормы более чем в 2 раза.

Обсуждение. К сегодняшнему дню накоплен большой опыт применения Алфлутопа у больных ОА, свидетельствующий о статистически значимой эффективности и безопасности препарата. Результаты настоящей работы согласуются с данными многочисленных исследований, опубликованных ранее [15–18].

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у больных 75 лет и старше с ОА коленных суставов
Table 2. Comorbidity pattern in patients aged 75 years and older with knee OA

Сопутствующие заболевания	Количество больных (n=38)	
	абс.	%
АГ	38	100
ИБС	26	68,4
ХОБЛ	12	31,5
СД 2-го типа	4	10,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	5,2
Хронический холецистит	12	31,5
Хронический панкреатит	10	26,3
Желчнокаменная болезнь	14	36,8
Мочекаменная болезнь	8	21,0
Хронический пиелонефрит	24	63,1

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет.

Note. АГ – arterial hypertension; ИБС – coronary heart disease; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; СД – diabetes mellitus.

Представляется, что удовлетворенность подавляющего большинства пациентов переносимостью лечения во многом определяется возможностью либо уменьшения дозы НПВП, либо отказа от их приема. Полученные результаты согласуются с данными исследования Л.И. Алексеевой и соавт. [15], в котором 90 пациентов получали Алфлутоп, в результате 21% из них полностью отказались от использования НПВП, а 79% смогли сократить кратность их приема. Кроме того, в доклиническом исследовании у Алфлутопа был отмечен гастропротективный эффект, связанный с нормализацией уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка, сниженного на фоне приема НПВП [19].

В нашем исследовании выявлен высокий уровень коморбидности и вероятности наступления смерти в ближайшие 10 лет у большинства пациентов старшей возрастной группы с ОА коленных суставов. Высокий уровень смертности связан в первую очередь со снижением физической активности, особенно при поражении суставов нижних конечностей, и наличием коморбидных заболеваний.

Сопутствующие заболевания и большое число используемых лекарственных препаратов диктуют необходимость оценки пользы и возможного риска НЯ назначаемой терапии ОА у каждого пациента. Нерациональное лечение ОА на фоне коморбидности, без учета особенностей взаимо-

действия лекарственных препаратов, приводит к резкому увеличению числа НЯ и усугублению течения всех сопутствующих заболеваний. Данные реальной клинической практики на протяжении более 25 лет свидетельствуют о хорошей переносимости Алфлутопа, в том числе ввиду отсутствия межлекарственных взаимодействий [20].

В 37 клинических исследованиях отмечен благоприятный профиль безопасности Алфлутопа [14]. Так, в 24 работах не выявлено ни одного случая значимых лекарственных осложнений. В исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [15] за 2 года наблюдения больным основной группы выполнено около 3500 инъекций Алфлутопа, при этом необходимость прерывания лечения из-за НЯ возникла лишь в 2 случаях. Как показали проведенные исследования, Алфлутоп продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и у коморбидных пациентов, в первую очередь с АГ, СД 2-го типа и атеросклерозом [21]. В нашей работе не выявлено серьезных и тяжелых НЯ, а также клинически значимых отклонений показателей жизненно важных функций и лабораторных данных в течение всего периода наблюдения.

Заключение. Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о достоверной эффективности и безопасности Алфлутопа, что позволяет рассматривать его в качестве средства, уменьшающего потребность в НПВП при лечении пациентов 75 лет и старше с ОА коленных суставов на фоне высокой коморбидности и полипрагмазии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
3. Кабалык МА. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):416–22. [Kabalik MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of the dynamics of statistical indicators for 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):416–22. (In Russ.)].
4. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32–9. (In Russ.)].
5. Comas M, Sala M, Roman R, et al. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis. *Gac Sanit*. 2010 Jan-Feb;24(1):28–32. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002
6. Hana S, Aicha BT, Selim D, et al. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):181–7. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.
7. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep–Oct 2019;37 Suppl 120(5):24–30. Epub 2019 Oct 14.
8. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019 Nov;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334.
9. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):991–1000. doi: 10.1002/acr.24008.
10. Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, редакторы. Основы гериатрии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 208 с. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, editors. *Osnovy geriatrii* [Basics of Geriatrics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p.]
11. Bruyere 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 Dec;49(3):337–50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
12. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Fish Extract In an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018 Mar;27(1):23–31.
13. Olariu L, Dumitriu B, Craciun L, et al. The in vitro influence of a pharmacologically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacia*. 2018 Jun;66(6):524–529. doi: 10.31925/farmacia.2018.3.19.
14. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111–24. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111–24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
15. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое

исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8.

[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter blind randomized placebo-controlled study of the symptom-and structural-modifying effects of alflutop in patients with osteoarthritis of the knee joints. Message 1 — evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].

16. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ 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;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73.

17. Светлова МС. Рентгенологическое

прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения алфлутопом (5-летнее наблюдение). Медицинский Совет. 2017;(1S):108-12.

[Svetlova MS. X-ray progression of knee osteoarthritis during long-term treatment with alflutop (5-year follow-up). *Meditsinskii Sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.)].

18. Бердюгин КА, Кадынцев ИВ, Бердюгина ОВ 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 коленных суставов. Современная ревматология. 2020;14(3):63-70.

[Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):63-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70.

19. Куксгауз ИА, Кашкин ВА, Шекунова ЕВ и др. Изучение терапевтической эффективности препарата Алфлутоп на модели открытого перелома бедренной кости у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(1):98-107. [Kuksgauz IA, Kashkin VA, Shekunova EV, et al. Study of the

therapeutic efficacy of Alflutop on a model of open femoral fracture in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020;64(1):98-107. (In Russ.)].

20. Шостак НА, Правдюк НГ, Лиля АМ и др. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. Современная ревматология. 2019;13(4):130-6.

[Shostak NA, Pravdyuk NG, Lila AM, et al. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):130-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-6.

21. Шаропова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;15(1):67-73.

[Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;15(1):67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2020/22.01.2021/25.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Biotehnos. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Усова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2988-1652>

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Летаева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

Мальшченко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-8272-3736>

Королева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0184-7997>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>