

Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие

Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В обзоре представлен анализ терапевтического действия при остеоартрите (ОА) оригинального комплексного инъекционного препарата Алфлутоп (биоактивного концентрата мелких морских рыб), являющегося одним из наиболее широко используемых симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA) в России. Он стимулирует пролиферацию хондроцитов, активирует синтез внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ингибирует гиалуронидазу, окислительный стресс и активность внеклеточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и ИЛ8 *in vitro*.

Приведены результаты проспективных клинических исследований, которые демонстрируют способность Алфлутопа замедлять рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов (тормозить сужение суставной щели, рост остеофитов и повышать внутрисуставную концентрацию гиалуроновой кислоты), а также восстанавливать подвижность тазобедренных суставов при его локальном введении в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины. Комбинированная терапия с применением Алфлутопа приводит к активации репаративных процессов и значимому клиническому улучшению у пациентов с посттравматическим ОА, а также замедляет прогрессирование хондродегенерации по данным магнитно-резонансной томографии. Новый режим введения Алфлутопа при ОА коленного сустава (по 2 мл через день, №10) может повысить приверженность пациентов терапии.

Представленные в обзоре результаты клинических исследований доказывают структурно-модифицирующее действие Алфлутопа при ОА различной локализации и обосновывают его широкое использование при данном заболевании в ревматологической, травматологической и ортопедической практике.

Ключевые слова: Алфлутоп; биоактивный концентрат рыб; остеоартрит; структурно-модифицирующее действие; SYSADOA.

Контакты: Ирина Борисовна Беляева; belib@mail.ru

Для ссылки: Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. Современная ревматология. 2021;15(6):117–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123

Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action

Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A.

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg
41, Kirochnaya street, St. Petersburg 191015, Russia*

The review presents an analysis of the therapeutic effect in osteoarthritis (OA) of the original complex injectable drug Alflutop (bioactive concentrate of small marine fish), which is one of the most widely used symptomatic slow acting drugs (SYSADOA) in Russia. It stimulates the proliferation of chondrocytes, activates the synthesis of the extracellular matrix by modulating transforming growth factor β (TGF β), inhibits hyaluronidase, oxidative stress and the activity of extracellular expression of proinflammatory cytokine genes – interleukin (IL) 1 β , IL6 and IL8 *in vitro*.

The results of prospective clinical studies are presented, which demonstrate the ability of Alflutop to slow down the X-ray progression of OA of the knee joints (inhibit the narrowing of the joint space, the growth of osteophytes and increase the intra-articular concentration of hyaluronic acid), as well as restore the mobility of the hip joints when it is locally introduced into the zone of pathological changes in the articular lip of the acetabulum. Combined therapy with Alflutop leads to activation of reparative processes and significant clinical improvement in patients with post-traumatic OA, and also slows down the progression of chondrodegeneration according to magnetic resonance imaging. The new Alflutop administration regimen for knee OA (2 ml every other day, №10) can increase patient adherence to therapy.

The results of clinical studies presented in the review prove the structural-modifying effect of Alflutop in OA of various localization and substantiate its widespread use in this disease in rheumatological, traumatological and orthopedic practice.

Key words: *Alflutop; bioactive fish concentrate; osteoarthritis; structural and modifying action; SYSADOA.*

Contact: *Irina Borisovna Belyaeva; belib@mail.ru*

For reference: *Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):117–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123*

Остеоартрит (ОА) — хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание суставов, которое характеризуется деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща с последующим ремоделированием тканей сустава, развитием краевых остеофитов и сопровождается болевым синдромом, нарушением функциональной активности и ухудшением качества жизни больных [1]. ОА встречается у 12–15% населения и является ведущей причиной нетрудоспособности, особенно у лиц пожилого возраста [2]. Результаты современных исследований показывают, что развитие ОА опосредовано сложным взаимодействием целого комплекса неблагоприятных факторов, среди которых ведущую роль играет возраст. По мере увеличения продолжительности жизни населения в развитых странах быстро растет количество больных ОА [3]. Пропорционально этой динамике повышается значение проблемы ОА для здравоохранения и экономики.

Полагают, что во многом развитие ОА связано с особенностями современного образа жизни, характеризующегося снижением физической активности и изменением структуры питания и, как следствие, резким увеличением числа людей с избыточной массой тела [4]. Ожирение обуславливает не только избыточную нагрузку на суставы и нарушение их биомеханики, но и увеличение выработки адипокинов и провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии ОА [5]. Нарушения биомеханики опорно-двигательного аппарата, нередко играют ключевую роль в возникновении ОА, они могут быть вызваны также врожденными дефектами и травматическими повреждениями суставов [6].

Перечисленные факторы связаны с формированием метаболического синдрома, включающего, помимо ожирения, дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию [7]. В свою очередь, отдельные компоненты метаболического синдрома могут способствовать возникновению и прогрессированию ОА.

При ОА наблюдается поражение всех тканей сустава, включая суставной хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость и капсулу, а также периартикулярных тканей [8]. ОА развивается вследствие нарушения баланса катаболических и анаболических процессов в суставном хряще, связанного с локальными воспалительными изменениями. Эти изменения сопровождаются выработкой провоспалительных цитокинов, стимулирующих синтез катаболических ферментов, включая матриксные металлопротеиназы, опосредующие деструкцию тканей сустава [9]. В число наиболее значимых для патогенеза ОА воспалительных медиаторов входят интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ6 [10]. Они активируют большое количество сигнальных путей, запускающих основные патогенетические реакции. Частью этого процесса является выработка хемокинов, опосредующих миграцию в пораженный сустав воспалительных клеток, что приводит к дальнейшему увеличению продукции провоспалительных факторов.

Локальная выработка провоспалительных цитокинов не только усугубляет дегенеративные изменения тканей сустава, но и служит ключевым фактором возникновения болевых ощущений. Их формирование во многом связано с увеличением содержания ФНО α . Его концентрация в суставах при ОА коррелирует с интенсивностью боли и функциональной недостаточностью [11]. Ткани сустава, включая синовиальную оболочку, суставной хрящ, мениски и субхондральную кость, также являются мишенью для нейропептидов. Сенсорные нейропептиды играют заметную роль в развитии воспалительного процесса. В сочетании с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и уменьшением содержания факторов, поддерживающих регенерацию, они могут способствовать прогрессированию болезни.

Дегенеративные изменения тканей сустава при ОА отчасти обусловлены нарушением их иннервации и выработкой нейропептидов [12]. Сенсорные нейротрансмиттеры имеют критическое значение для регуляции трофики тканей, во многом определяя их функциональные возможности и поддержание гомеостаза. Они модулируют свойства суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочки как в норме, так и при патологических изменениях.

Дальнейшее изучение особенностей патогенеза ОА может способствовать разработке более корректных схем лечения разных стадий заболевания и разных групп пациентов.

В настоящее время одним из важнейших компонентов патогенетической терапии ОА считаются симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Были получены убедительные доказательства их структурно-модифицирующего эффекта при длительном применении у больных ОА [13–24].

Одним из наиболее хорошо изученных и широко применяемых в нашей стране SYSADOA является Алфлутоп (биоактивный концентрат мелких морских рыб). В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Наличие в составе Алфлутопа хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата позволяет использовать этот препарат в рамках обновленного алгоритма лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины, рекомендованного в 2020 г. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) [25].

В экспериментальных исследованиях было показано, что структурно-модифицирующий эффект биоактивного концентрата мелких морских рыб при ОА может быть свя-

зан с ингибированием экспрессии протеаз, ответственных за каскад деградации ядерного белка агрекана (экспрессия мРНК ADAMTS4); увеличением синтеза агрекана и гиалуронана (активация экспрессии мРНК гиалуронан-синтазы, HAS1), а также с активацией основного регулятора транскрипции SOX9, ответственного за предотвращение деградации внеклеточного матрикса. Кроме того, этот препарат способен сдерживать прогрессирование болезни за счет стимуляции пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ингибирования гиалуронидазы и окислительного стресса [26, 27].

Экспериментальные данные, демонстрирующие способность Алфлутопа воздействовать на различные звенья патогенеза ОА, подтверждаются результатами ряда клинических исследований.

Так, в одной из ранних работ сравнивалась эффективность двух курсов внутримышечного (в/м, №21), внутрисуставного (в/с, №5–6) и комбинированного (в/м + в/с) применения Алфлутопа у больных ОА [28]. Пациенты контрольной группы получали препараты Фибс и алоэ. При всех вариантах назначения Алфлутопа он существенно превосходил по эффективности препараты сравнения и обеспечивал значительное уменьшение интенсивности боли. В этой работе отмечено повышение внутрисуставной концентрации гиалуроновой кислоты в группе Алфлутопа в отличие от контрольной группы. По данным сравнительного исследования L. Olatu и соавт. [29], биоактивный концентрат мелких морских рыб сдерживает разрушение протеогликанов матрикса и увеличивает синтез агрекана.

Л.И. Алексеева и соавт. [30, 31] изучали структурно-модифицирующее действие Алфлутопа в двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании, в котором 90 пациентов получили с интервалом в 6 мес четыре последовательных курса этого препарата (по 20 в/м инъекций, основная группа) или физиологического раствора (контрольная группа). Сужение суставной щели было отмечено у 42,5% больных контрольной группы и в 4 раза реже (в 11,8% случаев) регистрировалось в основной группе. Аналогичные различия зафиксированы после 2 лет наблюдения в основной и контрольной группах при сопоставлении числа остеофитов: их формирование выявлено у 27 и 72% пациентов соответственно. Под влиянием Алфлутопа содержание маркеров костной и хрящевой деструкции – концевого телопептида коллагена II типа (СТХII) и олигомерного пептида хряща (СОМР) – изменялось относительно исходных показателей значительно меньше, чем в контроле. Через 3 мес лечения в основной группе прослеживалась тенденция к снижению концентрации СТХII, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. У больных, получавших плацебо, содержание СТХII не отличалось от исходного, а уровень СОМР нарастал.

Для повышения приверженности пациентов терапии может быть использован новый режим введения Алфлутопа (по 2 мл через день, №10). Эффективность такой схемы лечения изучалась в многоцентровом исследовании у 130 больных ОА коленных суставов (КС), которым назначали Алфлутоп в новом и стандартном режимах. При введении препарата по 2 мл через день был получен такой же эффект, как и при использовании стандартной схемы с ежедневными инъекциями [32]. Через 2 мес после начала лечения динами-

ка индексов WOMAC боль, скованность и функция, а также ответ по критериям Международной исследовательской организации OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – оценка исходов ревматоидного артрита в клинических исследованиях) / Международного общества по изучению остеоартрита – OARSI (Osteoarthritis Research Society International) в основной и контрольной группах существенно не различались.

Самое продолжительное исследование эффективности Алфлутопа проводилось в течение 5 лет и было посвящено оценке его влияния на рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов (КС) [33]. В этом исследовании пациенты основной группы (n=64) дважды в год получали биоактивный концентрат мелких морских рыб: сначала в виде в/с (№5), а затем в виде в/м (№20) инъекций. Пациентам контрольной группы (n=140) назначали стандартное лечение – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и физиотерапию (магнитотерапия, лазеротерапия). По данным рентгенографии КС длительное применение Алфлутопа обеспечивало замедление прогрессирования структурных изменений: сужение суставной щели в медиальном отделе тибеофemorальной области в группе Алфлутопа происходило гораздо медленнее, чем в контрольной группе. Наиболее значимые различия отмечались через 5 лет наблюдения.

Для лечения ОА тазобедренных суставов (ТБС) была разработана методика локального направленного введения лекарственных средств в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины [34]. Больных наблюдали в течение 18 мес после локального введения Алфлутопа. При оценке результатов, помимо клинической симптоматики, учитывали данные УЗИ. После курса лечения у всех больных наряду с купированием болевого синдрома существенно уменьшились размеры кист хрящевой губы и показатели плотности фиброзно-хрящевого кольца (на 10 ± 1 усл. ед.). В сыворотке крови и моче снизилось содержание продуктов распада коллагена и выявлялись метаболические изменения, указывающие на уменьшение резорбции и увеличение формирования костной ткани. При этом уменьшение интенсивности боли сопровождалось сокращением длительности приема НПВП в 3 раза (с 24 до 8 дней).

Ранее мы изучили возможность применения Алфлутопа у больных с посттравматическим ОА КС (n=61) [35, 36]. Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе использовался НПВП (эторикоксиб в дозе 60 мг/сут), во 2-й – курсы в/м инъекций Алфлутопа, в 3-й – в/с инъекции гиалуроновой кислоты. Дизайн исследования включал 6 визитов (исходно, через 3, 6, 12, 24 и 36 мес), во время которых оценивались выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) в покое и при ходьбе, а также функциональная активность суставов по WOMAC.

Для определения влияния лечения на хрящевую ткань всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) КС до, через 12 и 36 мес после терапии. Это исследование включало использование методики цветового T2-картирования и измерения времени T2-релаксации области медиальных мышечков бедренной и большеберцовой костей, отражающее количество свободных молекул воды в структуре хряща [37, 38] (рис. 1). В отличие от обычных изображений, получаемых при стандартных импульсных последовательностях, картирование

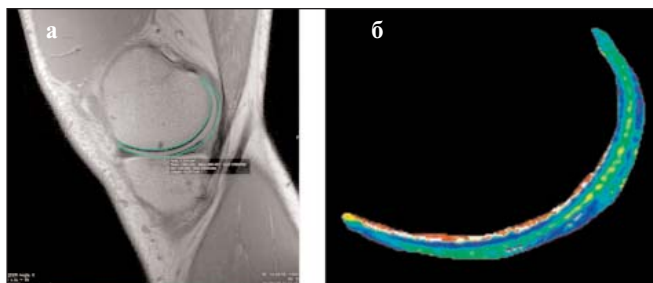


Рис. 1. МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани (T2-MAP): а – стандартная сагиттальная проекция КС и выбор исследуемого фрагмента тибioфemorального сегмента хряща; б – сагиттальные срезы¹

Fig. 1. MRI with color T2-mapping of cartilage tissue (T2-MAP): а – standard sagittal projection of the knee and selection of the studied fragment of the tibiofemoral cartilage segment; б – sagittal slices

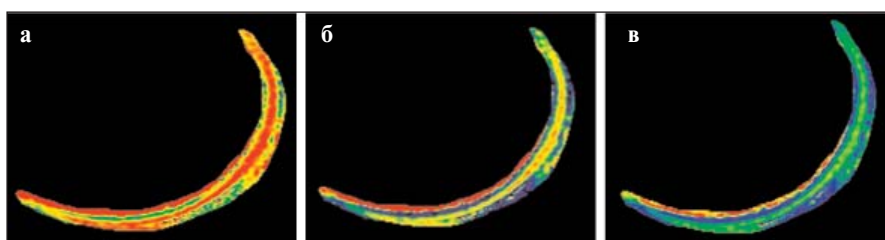


Рис. 2. МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани (сагиттальные срезы) у пациентов с ОА КС. Состояние хряща: а – на фоне терапии эторикоксибом; б – на фоне терапии гиалуронатом натрия; в – на фоне терапии Алфлутопом

Fig. 2. MRI with T2 color mapping of cartilage tissue (sagittal sections) in patients with knee osteoarthritis. The articular cartilage conditions: а – during therapy with etoricoxib; б – during therapy sodium hyaluronate therapy; в – during therapy with Alflutop

чувствительно к изменениям в химическом составе и структуре хряща. Оно включает проведение исследования с последующей реконструкцией и построением цветовых карт и диаграмм. В среднем продолжительность подобной программы на томографе 3,0 Т составляет 4–7 мин. Время T2-релаксации является показателем гидрофильности ткани суставного хряща и структурных изменений коллагенового матрикса, так как этот параметр зависит от степени гидратации и биохимического состава ткани. T2-релаксация отражает способность молекул к перемещению и межмолекулярному энергетическому воздействию в хрящевом матриксе и напрямую опосредовано микроскопической подвижностью системы. В неизменном суставном хряще большая часть воды находится в связанном состоянии с окружающими макромолекулами, что обуславливает низкую интенсивность МР-сигнала в последовательностях с длинным временем эхо (TE), т. е. на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ). Нарушение структуры протеогликано-коллагенового комплекса влечет за собой уменьшение микровязкости и увеличение содержания несвязанной жидкости в матриксе. В результате повышается гидрофильность хряща, что сопровождается увеличением времени T2-релаксации. Физико-технические параметры T2-картирования хряща КС представлены в табл. 1.

По нашим данным, время T2-релаксации составляет около 27–29 мс для неизменного хряща и около 31–34 мс для участков хондромалиции.

Преимущество МР-T2-картирования суставного хряща состоит в том, что эта методика является полностью инвазивной и не требует введения контрастных веществ. T2-картирование суставного хряща может являться дополнением к стандартному объему импульсных последовательностей и обладает высокой диагностической способностью для верификации ранних этапов формирования ОА КС.

К 6 мес у обследованных всех трех групп наблюдалось значимое снижение индекса WOMAC. У пациентов, получавших эторикоксиб, к концу исследования сохранилась тенденция к уменьшению показателя WOMAC, однако, не достигшая статистической значимости по сравнению с 12-м месяцем наблюдения. В группах больных, которым вводили Алфлутоп или гиалуронат натрия, уменьшение индекса WOMAC продолжилось и оказалось значимым к 12 мес на-

блюдения; при этом в группе Алфлутопа оно было более выраженным по сравнению с группами эторикоксиба и гиалуроната натрия (рис. 2). При проведении МРТ-контроля в группе пациентов, получавших биоактивный концентрат мелких морских рыб, не выявлено значимых различий во времени T2-релаксации на 12-м и 36-м месяцах наблюдения (табл. 2).

Представленные данные позволили сделать вывод о том, что комбинированная терапия с применением Алфлутопа приводит к значимому клиническому улучшению у пациентов с посттравматическим ОА, а также замедляет прогрессирование хондродегенерации по данным МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани [36].

Распространенность ОА в популяции продолжает расти, что делает эту патологию суставов серьезной медико-социальной проблемой. При изучении патогенеза ОА было показано, что его развитие сопровождается хроническим воспалением с вовлечением всех тканей сустава. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, играют ведущую роль в развитии процессов дегенерации тканей сустава, способствуя прогрессированию ОА. Лечение ОА может давать более благоприятные результаты при раннем назначении адекватной терапии. Поэтому особое значение должно придаваться ранней диагностике, позволяющей своевременно начать терапию ОА с использованием нефармакологических и фармакологических методов. Предпочтение отдается комплексной терапии, включающей препараты, способные сдерживать прогрессирование болезни. Одним из наиболее изученных препаратов данной группы является Алфлутоп. За последние 25 лет было проведено более 37 клинических исследований Алфлутопа в реальной клинической практике (в том числе два двойных слепых плацебо-контролируемых), в которых изучались его эффективность и безопасность при различных заболеваниях суставов и позвоночника более чем у 3676 пациентов.

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mj.ima-press.net

Приведенные в настоящем обзоре результаты клинических исследований Алфлутопа демонстрируют не только его значимую клиническую эффективность, но и структурно-модифицирующее действие, обеспечивающее замедление процессов дегенерации хрящевой ткани, что нашло отражение в национальных рекомендациях по лечению ОА. Результаты проспективных клинических исследований продемонстрировали способность препарата сдерживать рентгенологическое прогрессирование ОА КС (тормозить сужение суставной щели, рост остеофитов) и повышать внутрисуставную концентрацию гиалуроновой кислоты, а так-

Таблица 1. Физико-технические параметры T2 картирования хряща КС [38]
Table 1. Physicotechnical parameters of T2 mapping of knee joint cartilage [38]

Параметр	T2-ВИ
TR (Timerepetition), мс	1500
TE (Timeecho), мс	8,8; 17,6; 26,5; 35,3; 44,1; 52,9; 61,8; 70,6
Flipangle, °	90
rBW (receiverbandwidth), кГц	31,3
Поле обзора (FOV), см	16
Матрица, мм	320×192
Толщина срезов, мм	1,0
Расстояние между срезами, мм	1,5

Таблица 2. Динамика времени T2-релаксации на фоне терапии посттравматического ОА КС в трех группах пациентов (M±σ)
Table 2. Dynamics of T2-relaxation time during therapy of posttraumatic knee osteoarthritis in three groups of patients (M±σ)

Показатель	1-я группа (эторикоксиб)	2-я группа (Алфлутоп)	3-я группа (гиалуронат натрия)
Время T2-релаксации, мс:			
исходно	33,3±10,4	31,3±10,2	32,9±11,8
через 12 мес	47,1±10,1*	34,7±11,4	41,2±10,6*
через 36 мес	52,1±12,0*	36,5±8,97	46,41±9,63*

*p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

же уменьшать болевой синдром и восстанавливать подвижность ТБС при локальном направленном введении в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины. Большой практический интерес могут представлять активация репаративных процессов и значимое клиническое улучшение у пациентов с посттравматическим ОА при проведении комбинированной терапии с применением Алфлутопа, а также замедление прогрес-

сирования хондродегенерации по данным МРТ, зафиксированное при использовании этого препарата.

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА различной локализации, что служит основанием для его широкого использования при данном заболевании в ревматологической, травматологической и ортопедической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Лила АМ, Трофимова АС, Трофимов ЕА. Остеоартрит. Санкт-Петербург: Издательство СЗГМУ; 2017. 48 с.
[Lila AM, Trofimova AS, Trofimov EA. *Osteoarthritis* [Osteoarthritis]. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU; 2017. 48 p.]
2. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-ното; 2021. 696 с.
[Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izdanie* [Clinical rheumatology. A guide for doctors. 3rd edition]. Moscow: E-noto; 2021. 696 p.]
3. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9332-6. doi: 10.1073/pnas.1703856114.
4. Reyes C, Leyland KM, Peat G, et al. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1869-75. doi: 10.1002/art.39707.
5. Misra D, Fielding RA, Felson DT, et al. Risk of Knee Osteoarthritis With Obesity, Sarcopenic Obesity, and Sarcopenia. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):232-7. doi: 10.1002/art.40692.
6. Poulsen E, Goncalves GH, Bricca A, et al. Knee osteoarthritis risk is increased 4-6 fold after knee injury – a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019 Dec;53(23):1454-63. doi: 10.1136/bjsports-2018-100022.
7. Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Nov;14(11):674-81. doi: 10.1038/s41584-018-0073-x.
8. Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):51-9. doi: 10.1056/NEJMc1903768.
9. Molnar V, Maticic V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
10. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019 Jan;53:212-23. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
11. Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121-8.
[Olyunin YA, Nikishina NY. Osteoarthritis: key links of pathogenesis and modern means of pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121-8. (In Russ.)] doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-121-128
12. Grässel S, Muschter D. Peripheral Nerve Fibers and Their Neurotransmitters in Osteoarthritis Pathology. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 28;18(5):931. doi: 10.3390/ijms18050931.
13. Lila A.M., Denisov L.N., Zotkin E.G., et al. Pharmacological management of

- osteoarthritis with a focus on symptomatic slow-acting drugs recommendations from leading russian experts. *J Clin Rheumatol*. 2020 Jul 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507. Online ahead of print.
14. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС и др. Медикаментозное и немедикаментозное лечение остеоартрита тазобедренного сустава в период беременности. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019;11(1):13-20. [Trofimov EA, Mazurov VI, Melnikov ES, et al. Medical and non-drug treatment of osteoarthritis of the hip joint during pregnancy. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2019;11(1):13-20. (In Russ.)].
15. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Трофимова АС. Влияние различных комбинированных медикаментозных методов лечения на клинические проявления гонартроза и показатели Т-2 картирования хряща. Доктор.Ру. 2017;(10):53-6. [Mazurov VI, Trofimov EA, Trofimova AS. The effect of various combined drug treatments on clinical manifestations of gonarthrosis and indicators of T-2 mapping of cartilage. *Doctor.ru*. 2017;(10):53-6. (In Russ.)].
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
17. Мазуров ВИ, Лесняк ОМ. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Москва: Е-ното; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Lesnyak OM. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.]
18. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;(6):641-53. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Russian clinical practice: A consensus statement of leading Russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;(6):641-53. (In Russ.)].
19. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-33. doi:10.1002/art.41142
20. 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. Epub 2019 Apr 30.
21. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, et al. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 2;10:431. doi: 10.3389/fendo.2019.00431. eCollection 2019
22. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):48-52. (In Russ.)].
23. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24
24. Ibarгойен-Ротета Н, Матеос Дел Пино М, Гутьеррес-Ибарлуэза И, et al. Variability in the prescription of drugs with uncertain effectiveness. The case of SYSADOA in the Basque Country. *GMS Health Technol Assess*. 2018 Nov 5;14:Doc01. doi: 10.3205/hta000130. eCollection 2018
25. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп): 25 лет в России – исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(7):6-12. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Application of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop preparation): 25 years in Russia – research and practical conclusions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):6-12. (In Russ.)].
26. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017;1(1):26-30. [Belyaeva IB, Mazurov VI. Modern possibilities of pathogenetic therapy of osteoarthritis at the molecular-cellular level. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoye obozrenie*. 2017;1(1):26-30. (In Russ.)].
27. 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.
28. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):26-9. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Effectiveness of Alflutop in patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):26-9. (In Russ.)].
29. Оляриу Л, Думитриу В, Ене ДМ, et al. Alflutop modulates «in vitro» relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017;6(1):82-99.
30. Алексе́ева ЛИ, Ша́рапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптомо- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптом-модифицирующее действие препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
31. Алексе́ева ЛИ, Ша́рапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптомо- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 2. Evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].
32. Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Ли́ла 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.

[Aleksieva 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: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59

33. Светлова МС. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). Медицинский совет. 2017;(1S):108-12.

[Svetlova MS. Radiological progression of osteoarthritis of the knee joints against the background of long-term treatment with Alflutop (5-year follow-up). *Meditsinsky sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.)].

34. Сазонова НВ, Мальцева ЛВ, Лунева СН

и др. Опыт локального направленного введения препаратов-хондропротекторов в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины при коксартрозе. Лечащий врач. 2021;(1):34-6.

[Sazonova NV, Maltseva LV, Luneva SN, et al. Experience of local targeted administration of chondroprotective drugs in the area of pathological changes of the articular lip of the acetabulum in coxarthrosis. *Lechashiy vrach*. 2021;(1):34-6. (In Russ.)].

35. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019;(6):44-9.

[Trofimov EA, Mazurov VI, Melnikov ES. Combined drug therapy of posttraumatic gonarthrosis. *Terapia*. 2019;(6):44-9. (In Russ.)].

36. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза: данные трехлетнего проспективного исследования. Терапия. 2021;(4):155-61.

[Trofimov EA, Mazurov VI. Combined drug therapy of posttraumatic gonarthrosis: data from a three-year prospective study. *Terapia*. 2021;(4):155-61. (In Russ.)].

37. Трофимова АС, Трофимов ЕА, Кахели МА. Лучевая диагностика остеоартрита. Лучевая диагностика и терапия. 2016; (3):25-32. [Trofimova AS, Trofimov EA, Kakheli MA. Radiation diagnosis of osteoarthritis. *Luchevaya diagnostika i terapia*. 2016;(3):25-32. (In Russ.)].

38. Мазуров ВИ, Трофимова АС. Применение методики цветового картирования хрящевой ткани для оценки эффективности терапии остеоартрита. Вестник Новгородского государственного университета. 2016;(6):44-8.

[Mazurov VI, Trofimova AS. Using the color mapping of cartilage to assess the effectiveness of osteoarthritis treatment. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;(6):44-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.09.2021/30.10.2021/1.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». 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 Biotechnos. 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.

Беляева И.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>