

Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях

Ю.С. Филатова^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-3024-9483, e-mail: y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9347-1551, e-mail: giper75@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Центр диагностики и профилактики; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Обсуждаются вопросы терапии остеоартрита (ОА). Для предотвращения серьезных структурных и функциональных изменений крайне важно начинать терапию на ранних стадиях заболевания. Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартрита (SYSADOA) являются важным классом в фармакологическом арсенале лечения ОА. Результаты применения этой группы препаратов в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировали хорошую эффективность в долгосрочном достижении цели. Класс SYSADOA (хондропротекторы) включает в себя множество различных лекарственных средств, в т. ч. глюкозамин, хондроитин, диациреин и соевые неомыляемые вещества авокадо. Особое внимание в статье уделяется инъекционным формам хондропротективных препаратов, данным экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих их эффективность. Обсуждается вопрос о внутрисуставном введении препаратов при ОА коленных суставов и выборе оптимального доступа. Внутрисуставная доставка лекарств имеет ряд преимуществ по сравнению с системной доставкой, включая повышенную местную биодоступность, снижение системного воздействия, меньшее количество побочных явлений и снижение стоимости. Для минимизации побочных эффектов важным является выбор места введения и определенная подготовка в правильном размещении иглы во время этих процедур. Для повышения точности внутрисуставных инъекций можно использовать различные методы визуализации, однако УЗИ опорно-двигательного аппарата является наиболее практичным. В статье представлены данные личного опыта выбора доступа под контролем УЗИ. Учитывая анатомию коленного сустава, выполнение внутрисуставной инъекции с внутренней стороны в верхний заворот является наиболее доступным и оптимальным. В статье приведены данные клинического примера введения хондропротекторов через выбранный доступ.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, внутрисуставные инъекции, симптоматические медленнодействующие препараты, УЗИ опорно-двигательного аппарата

Для цитирования: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting

Yulia S. Filatova^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-3024-9483, e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9347-1551, e-mail: giper75@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Center for diagnostics and prevention; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

The article discusses the treatment of osteoarthritis. To prevent serious structural and functional changes, it is extremely important to start therapy in the early stages of the disease. Symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis (SYSADOA) are an important class in the pharmacological arsenal of OA treatment. The results of the use of this group of drugs in numerous clinical studies have demonstrated good effectiveness in the long-term achievement of the goal. The SYSADOA class (chondroprotectors) includes many different drugs, including glucosamine, chondroitin, diacerein, and soy unsaponifiable avocado substances. Particular attention is paid to the injectable forms of chondroprotective drugs, data from experimental and clinical studies confirming their effectiveness. The authors discuss the issue of intra-articular administration of drugs for knee osteoarthritis and the choice of optimal access. Intra-articular drug delivery has a number of advantages over systemic delivery, including increased local bioavailability, reduced systemic exposure, fewer side effects, and reduced cost. To minimize side effects, it is important to determine the injection site and to have some preparation in the correct placement of the needle during these procedures. To improve the accuracy of intra-articular injections, various imaging methods can be used, but ultrasound of the musculoskeletal system is the most practical. The article presents the data of personal experience of choosing access under the control of ultrasound. Taking into account the anatomy of the knee joint, performing an intra-articular injection from the inside into the upper inversion is the most affordable and optimal. The article presents the data of a clinical example of the introduction of chondroprotectors through the selected access.

Keywords: osteoarthritis: knee joints, intra-articular injections, symptomatic slow-acting drugs, ultrasound of the musculoskeletal system

For citation: Filatova Yu.S., Solovyov I.N. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):86–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – это многофакторное, в основном медленно прогрессирующее и в первую очередь невоспалительное дегенеративное заболевание синовиальных суставов [1]. Наиболее часто при ОА поражаются коленные суставы (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% из них развиваются выраженные нарушения функциональной активности. Частота потери трудоспособности среди пациентов с гонартрозом сопоставима с группой больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. Для предотвращения серьезных структурных и функциональных изменений крайне важно начинать терапию на ранних стадиях заболевания [4]. В настоящее время лечение основывается на комбинации фармакологических и немедикаментозных методов лечения, которые могут изменять симптомы ОА, в первую очередь боль и нарушение функции суставов [5]. Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения ОА (SYSADOA) являются важным классом в фармакологическом арсенале лечения ОА. Результаты применения этой группы препаратов в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировали хорошую эффективность в долгосрочном достижении цели (облегчение симптомов боли и функциональных нарушений) [6–8]. Класс SYSADOA включает в себя множество различных лекарственных средств, в т. ч. глюкозамин, хондроитин, диацереин и соевые неомыляемые вещества авокадо. Они используются для синтеза гликозаминогликанов, уменьшают процессы деградации хряща, а также проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие. К этой группе препаратов также относится Алфлутоп.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛФЛУТОПА

Первые шаги по созданию препарата Алфлутоп были сделаны в Румынии в середине 70-х годов XX в., а годом рождения лекарственного средства Алфлутоп стал 1993 г. Разработали препарат в Национальном Румынском институте химико-фармацевтических исследований под руководством профессора, доктора Иоана Мынзату. В настоящее время Алфлутоп производится фармацевтической фирмой «Biotehnos» (Румыния) в виде стерильного инъекционного раствора. В России препарат был зарегистрирован в 1996 г. в форме раствора для инъекций, а время первых поставок пришлось на 1998 г.

Алфлутоп состоит из стандартизированного очищенного (обезжиренного и депротеинизированного) биоактивного концентрата 4 видов морских рыб: килька (*Sprattus sprattus*), мерланг черноморский (*Odontogadus merlangus euxinus*), пузанок черноморский (*Alosa tanaica nordmanni*) и анчоус черноморский (*Engraulis encrassicholus ponticus*) и содержит гликозаминогликаны: глюкуроновую кислоту, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан-сульфат, кератансульфат; высокомолекулярные полипептиды (с малой молекулярной массой). Проведенные многочисленные экспериментальные исследования позволили идентифицировать молекулы мишени для препарата

Алфлутоп, а также его оптимальную активную конфигурацию [9, 10]. Так, было показано, что Алфлутоп значительно увеличивает количество клеток в фазах репликации и митоза клеточного цикла. Кроме того, Алфлутоп значительно увеличивает индекс пролиферации хондробластов CHON 001 и первичных хондроцитов кролика [9]. В исследованиях показано, что препарат Алфлутоп индуцирует ингибирование активных форм кислорода, т. к. снижает содержание внутриклеточного супероксид аниона на 32% (повышая антиоксидантную активность) и пероксида водорода на 52% (снижая оксидативный стресс) по сравнению с контрольной группой, а также снижает на 30% уровень омега-3 жирных кислот, что является важным моментом коррекции антиоксидантных нарушений [9]. В работах L. Olariu et al. (2016) изучена антиоксидантная активность препарата Алфлутоп и установлено, что при ОА резко стимулируется продуцирование супероксидного аниона и пероксида водорода, что вызывает выраженную экспрессию активных форм кислорода в сочетании с ростом уровня провоспалительных цитокинов и протеазной активности. Каталазная ассоциация усиливает защитный эффект как за счет более быстрого устранения перекиси водорода, так и блокирования ее распада. Повышение супероксиддисмутазы в присутствии препарата Алфлутоп индуцирует ингибирование окислительного стресса, связанного с супероксидным анионом, с учетом его роли в цепи активации агрессивных соединений окислительного стресса. Рост супероксиддисмутазы подтверждает ингибирование накопления супероксидного аниона, и экспериментальные данные подтверждают влияние препарата Алфлутоп на эти антиоксидантные механизмы. Уменьшая содержание внутриклеточного пероксида водорода, препарат Алфлутоп предупреждает усиление окислительных процессов. Будучи активатором супероксиддисмутазы и каталазы, Алфлутоп уменьшает высвобождение и распространение медиаторов воспаления [9, 10].

Результаты первого клинического исследования по изучению эффективности и переносимости Алфлутопа были опубликованы в 1995 г. Л.Г. Гроппа и соавт. В нем приняли участие 150 пациентов с достоверным диагнозом «ОА», которые были рандомизированы на пять групп. Четыре группы получали Алфлутоп по различным схемам введения (1-я – внутримышечное (в/м) введение, 2-я – внутрисуставное (в/с), 3-я – в/с на фоне в/м, 4-я – сначала в/с введение, а затем в/м). Пятая группа была контрольной (различные антиартрозные препараты). Алфлутоп назначался по 2 курса в течение года. Длительность наблюдения за больными составила 2 года. В результате проведенного лечения Алфлутопом отмечена положительная динамика как клинических (уменьшение болей в суставах и проявлений вторичного синовита), так и лабораторных данных. Среди пациентов, получавших Алфлутоп, при индивидуальной оценке эффективности у 60% выявлено значительное улучшение, у 35% – удовлетворительный результат и только у 5% – незначительное улучшение. Отсутствие эффекта и явное ухудшение не были отмечены ни у одного пациента, что особенно показательно по сравнению с контрольной группой, где эффект отсутствовал в 40% случаев, а в

30% наблюдалось ухудшение [11]. В дальнейшем клиническая эффективность Алфлутопа была доказана в многочисленных исследованиях. В двухлетнем открытом рандомизированном исследовании показано влияние Алфлутопа на замедление сужения суставной щели при ОА коленных суставов [12]. Убедительные данные о наличии структурно-модифицирующего действия Алфлутопа с помощью магнитно-резонансной томографии коленных суставов были получены Н.И. Коршуновым и соавт. [13]. Л.И. Алексеевой на основании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования также доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов [14–16].

Ряд клинических исследований, изучавших внутрисуставное введение Алфлутопа [17, 18] подтверждает эффективность и безопасность парентерального способа введения препарата и объясняет целесообразность локального введения в область повреждения посредством внутрисуставного, околосуставного или околосухжильного введения. Алфлутоп также обладает антигипералгической активностью, за счет чего нормализуются физико-химические свойства синовиальной жидкости в полости сустава, т. е. препарат может осуществлять функцию своеобразного «синовиального протектора» [19].

ВНУТРИСУСТАВНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Внутрисуставная доставка лекарств имеет ряд преимуществ по сравнению с системной доставкой, включая повышенную местную биодоступность, снижение системного воздействия, меньшее количество побочных явлений и снижение стоимости [20, 21]. Несмотря на непродолжительное время пребывания препарата в суставе, исследования доказывают хорошие отдаленные результаты, которые длятся несколько месяцев [22]. Механизм, лежащий в основе этих долгосрочных эффектов, специфичен для лечения и недостаточно изучен.

Традиционно внутрисуставные инъекции проводятся с использованием анатомических ориентиров для определения правильной траектории введения иглы. Однако различные анатомические методы инъекций подчас приводят к трудностям внутрисуставного введения иглы в большей степени из-за того, что врач не может непосредственно визуализировать область введения препарата и учесть индивидуальные особенности анатомического строения сустава. Неправильная тактика введения препаратов подчас приводит к ряду нежелательных эффектов [23–25]. Кроме того, неточные инъекции в коленный сустав, например глюкокортикостероидов, могут привести к постинъекционной боли, кристаллическому синовиту, гемартрозу, гнойным артритам, атрофии внутрисуставного хряща, а также к системным эффектам, таким как задержка жидкости или повышение артериального давления или глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом [26]. Таким образом, для минимизации указанных побочных эффектов важным является определение места введения и определенная подготов-

ка в правильном размещении иглы во время этих процедур. Для повышения точности внутрисуставных инъекций можно использовать различные методы визуализации, включая рентгеноскопию. Однако УЗИ опорно-двигательного аппарата – один из наиболее практичных методов, поскольку является быстрым, безопасным, относительно недорогим и может проводиться в амбулаторных клинических условиях [27, 28].

Ультразвук часто используется для диагностики патологии опорно-двигательного аппарата или для помощи в наведении иглы во время интервенционных процедур. Важно отметить, что в отличие от рентгенографии ультразвук позволяет идентифицировать сосудистые и нервные структуры, а также в ряде случаев демонстрирует движение иглы в режиме реального времени, детализируя ее расположение [29]. Точные внутрисуставные инъекции под ультразвуковым контролем приводят к улучшению клинических результатов, и предварительные данные свидетельствуют о том, что эти преимущества для пациентов приводят к долгосрочной экономии медицинских услуг [30].

В реальной клинической практике использование УЗИ-контроля для внутрисуставного введения препаратов не всегда представляется возможным. Однако, опираясь на длительный клинический опыт работы с внутрисуставным введением препаратов, нами был выбран и подтвержден данными УЗИ оптимальный способ внутрисуставного введения препаратов, относящихся к группе SYSADOA.

Для удобства выполнения инъекции необходимо положение больного: на спине, с выпрямленной в коленном суставе ногой. При выраженном болевом синдроме или деформации целесообразно подкладывать валик под колено для расслабления околосуставных мышц и наиболее комфортного положения. Особенно это важно при первой инъекции в сустав. После соответствующей обработки сустава в шприц набирается анестетик (2,0 мл 2%-ного лидокаина). Теоретически иглу можно ввести как с латеральной, так и с медиальной поверхности сустава. Но если внимательно рассмотреть анатомию коленного сустава, то следует вспомнить, что нижний конец бедра представлен двумя своими мышечками, которые переходят в верхнюю часть коленного сустава – внутренний медиальный мышцелок бедренной кости и наружный латеральный. Нижнюю часть сустава колена образует большеберцовая кость, также имеющая два мышцелка. Передняя часть коленного сустава образована надколенником. На мышцелках бедренной кости находятся суставные поверхности, необходимые для сочленения с надколенником и большеберцовой костью. Снаружи они покрыты хрящом, который обеспечивает гладкость скольжения бедра при сгибании и разгибании колена. По своему строению мышцелки бедренной кости имеют губчатую структуру и полукруглую форму. Внутренний мышцелок имеет равномерно округлую форму, в то время как наружный в передней своей части содержит возвышение. Тем самым объясняется доступность выполнения внутрисуставной инъекции с внутренней стороны в верхний заворот, что так важно, когда количество синовиальной жидкости в суставе минимально.

● **Рисунок 1.** Положение пациента сидя и сгибание коленного сустава под углом 90°

● **Figure 1.** Patient sitting and bending the knee at 90°



Для выбора наиболее точного доступа при инъекции в коленный сустав мы проанализировали с помощью данных ультразвуковой диагностики два самых популярных среди врачей-ортопедов доступа. Наиболее частым способом введения лекарственных препаратов является доступ при положении пациента сидя, при согнутом под углом 90° коленном суставе (рис. 1). Точка введения иглы с внутренней или наружной стороны связки надколенника. При введении препарата в таком положении лекарственное вещество часто попадает в жировое тело Гоффа (рис 2). Вторым способом – при положении пациента лежа с валиком под коленным суставом (рис. 3). При ультразвуковом исследовании с медиальной поверхности сустава определяется верхний заворот с синовиальной жидкостью (рис. 4). Введение препарата в данном доступе более надежно и безопасно.

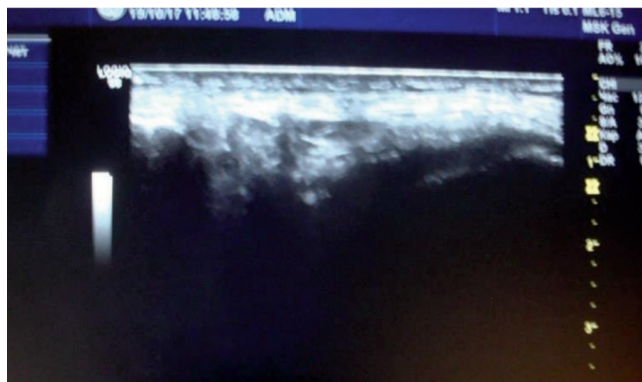
При выраженной деформации сустава или значительном слое подкожно-жировой клетчатки необходимо сдвинуть надколенник вовнутрь, чтобы увеличить щель между надколенником и бедренной костью. Фиксируя надколенник в этом положении, врач определяет щель и делает инъекцию. Вводится немного анестетика и игла продвигается дальше. Попадание в сустав сопровождается «чувством провала». После этого игла продвигается еще немного вперед, затем выполняется аспирационная проба или эвакуация синовиальной жидкости и, отсоединяя шприц от иглы, врач меняет его на шприц с уже набранным препаратом, который вводится в сустав, не смещая расположение иглы, затем накладывается асептическая повязка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка 66 лет. Обратилась на прием с жалобами на боли в коленных суставах при ходьбе, больше справа (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) справа – 50 мм, слева – 30 мм). Из анамнеза известно, что боли в коленных суставах беспокоят более 10 лет. Диагноз «ОА коленных суставов» подтвержден данными рентгенограмм. Периодически принимает нестероидные противовоспалительные препараты по потребности, редко (не чаще 1 раза в 2 года) курсы таблетированных форм хондропротекторов. Редкость приема

● **Рисунок 2.** Данные УЗИ картины при положении пациента сидя и сгибании коленного сустава под углом 90°

● **Figure 2.** Ultrasound image data with the patient sitting and the knee flexed at 90°



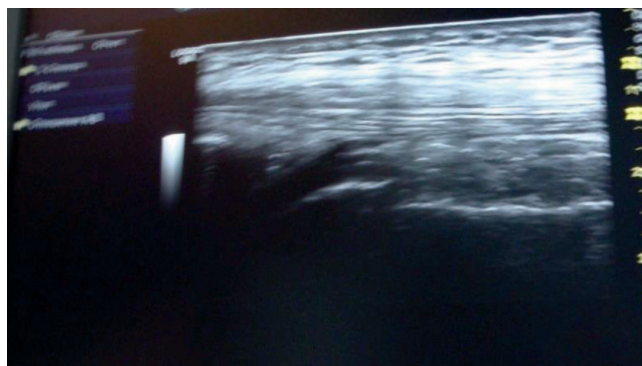
● **Рисунок 3.** Положение пациента лежа с валиком под коленным суставом

● **Figure 3.** Patient lying with a roll under the knee joint



● **Рисунок 4.** Верхний заворот коленного сустава с синовиальной жидкостью. Данные УЗИ

● **Figure 4.** Upper knee joint recess with synovial fluid. Ultrasound data



объясняет страхом негативного влияния препаратов на желудочно-кишечный тракт. Пациентке проведено УЗИ коленных суставов для исключения выраженных явлений синовита и тендинитов, требующих определенной тактики ведения, и предложена схема лечения Алфлутопом, подразумевающая внутрисуставное и внутримышечное введение препарата.

В положении лежа с медиальной поверхности коленного сустава в области верхнего заворота пациентке была проведена инъекция. Эвакуировано 5 мл светлой жидкости из правого сустава и 2 мл из левого (рис. 5) и введено по 2 мл Алфлутопа в каждый сустав.

При повторном визите через 3 дня: состояние пациентки удовлетворительное. Нежелательных явлений после введения препарата не зафиксировано. Выраженность болевого синдрома сохранялась (ВАШ справа – 50 мм, ВАШ слева – 30 мм). В том же доступе была проведена инъекция. Эвакуировано из правого коленного сустава 3 мл жидкости, а из левого 1,5 мл (рис. 6). И введено по 2 мл Алфлутопа в каждый сустав.

При повторном визите через 3 дня пациентка отмечала умеренное уменьшение болевого синдрома (ВАШ справа – 40 мм, ВАШ слева – 20 мм). Нежелательных явлений не было. При проведении процедуры введения препара-

та было эвакуировано 2 мл жидкости из правого коленного сустава и 0,5 из левого (рис. 7). Введено по 2 мл Алфлутопа в каждый сустав.

Пациентке было рекомендовано перейти на схему внутримышечного введения Алфлутопа, которая подразумевает введение 2 мл Алфлутопа через день №10. При повторном визите через 1,5 мес. отмечалось снижение болевого синдрома (ВАШ справа – 20 мм, ВАШ слева – 10 мм). Полученный эффект снижения болевого синдрома сохранялся до 6 мес. Рекомендовано проводить данный курс терапии 2 раза в год.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Данный клинический пример отчетливо демонстрирует удобство выбранного внутрисуставного способа введения препарата. Эвакуация синовиальной жидкости при

● **Рисунок 5.** Визит 1. Эвакуация жидкости из коленного сустава и введение Алфлутопа

● **Figure 5.** Visit 1. Evacuation of fluid from the knee joint and injection of Alflutop



● **Рисунок 6.** Визит 2. Эвакуация жидкости из полостей коленных суставов, введение Алфлутопа

● **Figure 6.** Visit 2. Evacuation of fluid from knee joint cavities, injection of Alflutop



● **Рисунок 7.** Визит 3. Эвакуация жидкости и введение Алфлутопа
 ● **Figure 7.** Visit 3. Fluid evacuation and injection of Alflutop



невыраженном синовите подтверждает оптимальный выбор места введения иглы. Выбранный доступ введения препарата наиболее безопасен и эффективен. В данном клиническом примере наглядно продемонстрирована эффективность внутрисуставного введения Алфлутопа за счет уменьшения синовита коленных суставов. Данный результат достигнут за счет противовоспалительного действия препарата и нормализации физико-химических свойств синовиальной жидкости в полости сустава после его введения в сустав. Также хочется отметить, что снижение боли в процессе терапии происходит постепенно, но достигнутый эффект сохраняется достаточно длительно. На наш взгляд, использование данной схемы терапии Алфлутопом безопасно и эффективно. Данная схема терапии в амбулаторной практике позволит повысить приверженность пациентов к терапии ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время экспертами по изучению ОА большое внимание уделяется персонализированному подходу

к терапии. ОА является одним из ведущих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, приводящим к повышению заболеваемости, инвалидизации и снижению качества жизни. В связи с высокой частотой коморбидности у таких пациентов назначение многих препаратов, входящих в клинические рекомендации по ведению ОА, ограничено или невозможно [31]. Среди многообразия препаратов, относящихся в группе SYSADOA, особое место занимают лекарственные средства, введение которых возможно непосредственно в сустав. Внутрисуставные инъекции незаслуженно редко используются в амбулаторной практике, хотя они доказали свою эффективность в совместной работе ревматолога и травматолога [32]. Одним из немногих препаратов, введение которого возможно как в сустав, так и внутримышечно, является Алфлутоп. Профиль его безопасности и высокая эффективность были доказаны не только многочисленными исследованиями, но и многолетним клиническим опытом практикующих врачей. MC

Поступила / Received 18.01.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021
 Принята в печать / Accepted 06.02.2021

Список литературы

- Grässel S., Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res*. 2020;9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.22115.1.
- Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev*. 1988;10:1–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036019.
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):10–12. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
- Goltdring S.R., Goltdring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):632–644. doi: 10.1038/nrrheum.2016.148.
- Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
- Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K., Altman R.D., Zhang W., Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006.
- Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
- Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
- Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Romanian Biotechnol Letters*. 2016;22(6):12047–12053. Available at: https://researchgate.net/publication/316887165_In_vitro_chondro-restitutive_capacity_of_AlflutopR_proved_on_chondrocytes_cultures.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals – Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7–17. Available at: <http://aos.ro/wp-content/analae/BVol4Nr2Art.1.pdf>.

11. Гроппа Л., Мынзату И., Карасова М. и др. Эффективность Алфлутона у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология*. 1995;(3):20–22.
12. Buckland-Whirg J.C., Wolfe F., Ward R.J., Flowers N., Hayne C. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study? Without fluoroscopy of sanding extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2664–2674. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606380/>.
13. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я., Парусова Н.И., Луцкова Л.Н. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутона у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *PMJ*. 2003;(23):1320. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/revmatologiya/Roly_vospaleniya_i_ocenka_hondroprotektivnogo_deystviya_Alflyutopa_u_bolnykh_osteoartrozom_po_dannym_magnitno-rezonansnoy_tomografii_kolennogo_sustava.
14. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шостак Н.А. 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):532–538. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
15. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шостак Н.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174–177. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
16. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Лобжанидзе Т.Б., Пушкова О.В., Северинова М.В. и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):52–54. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
17. Светлова М.С., Хейфец И.В. Влияние длительной терапии Алфлутоном на динамику артрозографических показателей у больных остеоартритом коленных суставов. *Медицинский совет*. 2018;(1):104–110. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-104-110.
18. Войцеха Е.А., Войцех Л.С., Семагина О.В., Сакцер Ю.М., Климова Л.А., Адушева Н.В. Особенности внутрисуставного и внутримышечного введения препарата Алфлутоп у пациентов с гонартрозом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2019;(2):109–112. Режим доступа: <http://vmi-reaviz.ru/wp-content/uploads/2019/06/Vestnik-2-38-2019.pdf>.
19. Носков С.М., Шерина Т.А., Паруля О.М. Значение Алфлутона в терапии первичного остеоартроза. *Терапия*. 2016;(2):65–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26040661>.
20. Emami A., Tepper J., Short B., Yaksh T.L., Bendele A.M., Ramani T. et al. Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular. *Int J Toxicol*. 2018;37(1):4–27. doi: 10.1177/1091581817741840.
21. Evans C.H., Kraus V.B., Setton L.A. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):11–22. doi: 10.1038/nrrheum.2013.159.
22. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., Schmid C.H., McAlindon T.E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–619. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
23. Jackson D.W., Evans N.A., Thomas B.M. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(9):1522–1527. doi: 10.2106/00004623-200209000-00003.
24. Sethi P.M., Kingston S., Elattrache N. Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthroscopy*. 2005;21(1):77–80. doi: 10.1016/j.arthro.2004.09.009.
25. McGarry J.G., Daruwalla Z.J. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1649–1654. doi: 10.1007/s00167-010-1380-1.
26. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.
27. Iagnocco A., Naredo E. Ultrasound-guided corticosteroid injection in rheumatology: accuracy or efficacy? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1427–1428. doi: 10.1093/rheumatology/keq081.
28. Louis L.J. Musculoskeletal ultrasound intervention: principles and advances. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(3):515–533. doi: 10.1016/j.rcl.2008.02.003.
29. Epis O., Iagnocco A., Meenagh G., Riente L., Delle Sedie A., Filippucci E. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVI. Ultrasound-guided procedures. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):515–518. Available at: <https://clinexp-rheumatol.org/abstract.asp?a=3399>.
30. Berkoff D.J., Miller L.E., Block J.E. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi: 10.2147/CIA.S29265.
31. Белова К.Ю., Назарова А.В. Стратегия лечения остеоартрита у мульти-морбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии. *Медицинский совет*. 2020;(11):164–176. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.
32. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда. *Медицинский совет*. 2020;(19):89–97. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-89-97.

References

1. Grässel S., Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res*. 2020;9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.22115.1.
2. Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev*. 1988;10:1–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036019.
3. Balabanova R.M., Erdes S.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–12. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
4. Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):632–644. doi: 10.1038/nrrheum.2016.148.
5. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
6. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K., Altman R.D., Zhang W., Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006.
7. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
8. Singh J.A., Noorbalochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
9. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Romanian Biotechnol Letters*. 2016;22(6):12047–12053. Available at: http://www.researchgate.net/publication/316887165_In_vitro_chondro-restitutive_capacity_of_AlflyutopR_proved_on_chondrocytes_cultures.
10. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals – Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7–17. Available at: <http://aos.ro/wp-content/anale/BVol4Nr2Art.1.pdf>.
11. Groppa L., Myznatu I., Karasava M. Alflutop efficacy in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya = Clinical Rheumatology*. 1995;(3):20–22. (In Russ.)
12. Buckland-Whirg J.C., Wolfe F., Ward R.J., Flowers N., Hayne C. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study? Without fluoroscopy of sanding extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2664–2674. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606380/>.
13. Korshunov N.I., Marasaev V.V., Baranova E.Ya., Parusova N.I., Lutsikova L.N. Role of an inflammation and assessment of hondroprotektivnyy action of Alflutop at patients with osteoarthritis according to a magnetic and resonant tomography of a knee joint. *RMZh = RMJ*. 2003;(23):1320. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Roly_vospaleniya_i_ocenka_hondroprotektivnogo_deystviya_Alflyutopa_u_bolnykh_osteoartrozom_po_dannym_magnitno-rezonansnoy_tomografii_kolennogo_sustava/.
14. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–538. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
15. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
16. Lučina G.V., Sigidin J.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lobzanidse T.B., Pushkova O.V., Severinova M.V. et al. Alflutop in osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):52–54. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
17. Svetlova M.S., Kheifets I.V. Effect of long-term alflutop therapy on the arthrosonographic changes in patients with knee osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):104–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-104-110.

18. Voyshcheva E.A., Voyshchev L.S., Semagina O.V., Saktser Yu.M., Klimova L.A., Adusheva N.V. Intraarticular and intramuscular use of alflutop in patients with gonarthrosis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ» = Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»*. 2019;(2):109–112. (In Russ.) Available at: <http://vmi-reaviz.ru/wp-content/uploads/2019/06/Vestnik-2-38-2019.pdf>.
19. Noskov S.M., Sherina T.A., Parulya O.M. The role of Alflutop in the treatment of primary osteoarthritis. *Terapiya = Therapy*. 2016;(2):65–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26040661>.
20. Emami A., Tepper J., Short B., Yaksh T.L., Bendele A.M., Ramani T. et al. Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular. *Int J Toxicol*. 2018;37(1):4–27. doi: 10.1177/1091581817741840.
21. Evans C.H., Kraus V.B., Setton L.A. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):11–22. doi: 10.1038/nrrheum.2013.159.
22. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., Schmid C.H., McAlindon T.E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–619. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
23. Jackson D.W., Evans N.A., Thomas B.M. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(9):1522–1527. doi: 10.2106/00004623-200209000-00003.
24. Sethi P.M., Kingston S., Elattrache N. Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthroscopy*. 2005;21(1):77–80. doi: 10.1016/j.arthro.2004.09.009.
25. McGarry J.G., Daruwalla Z.J. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1649–1654. doi: 10.1007/s00167-010-1380-1.
26. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.
27. Iagnocco A., Naredo E. Ultrasound-guided corticosteroid injection in rheumatology: accuracy or efficacy? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1427–1428. doi: 10.1093/rheumatology/keq081.
28. Louis L.J. Musculoskeletal ultrasound intervention: principles and advances. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(3):515–533. doi: 10.1016/j.rcl.2008.02.003.
29. Epis O., Iagnocco A., Meenagh G., Riente L., Delle Sedie A., Filippucci E. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVI. Ultrasound-guided procedures. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):515–518. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3399>.
30. Berkoff D.J., Miller L.E., Block J.E. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi: 10.2147/CIA.S29265.
31. Belova K.Yu., Nazarova A.V. Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):164–176. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.
32. Filatova Yu.S., Solovyov I.N. Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):89–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-89-97.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, Центр диагностики и профилактики; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач травматолог-ортопед, Центр диагностики и профилактики; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; e-mail: giper75@mail.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian; Rheumatologist, Center for diagnostics and prevention; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of traumatology and orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian; Traumatologist-Orthopedist, Center for diagnostics and prevention; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; e-mail: giper75@mail.ru