

Современные подходы к терапии остеоартрита

Н.В. Чичасова, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Представлены данные в соответствии с последними рекомендациями ESCEO 2016, 2019 годов о возможностях симптом-модифицирующего и структурно-модифицирующего действия хондроитин сульфата в лечении больных остеоартритом. Представлены данные о терапевтическом эффекте при лечении больных остеоартритом и с поражением периартикулярных тканей инъекционным препаратом хондроитин сульфата (препарат Алфлутоп, «Биотехнос»), имеющим высокую доказательную базу, включая рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. В рандомизированном исследовании показана достоверно большая эффективность препарата по сравнению с плацебо в отношении основных клинических проявлений заболевания, а также возможность замедлять прогрессирующие деструктивные процессы при остеоартрите коленного сустава. Представлены данные по оценке эффективности и безопасности использования альтернирующего введения Алфлутопа при остеоартрите по 2 мл внутримышечно через день (10 инъекций) в сравнении со стандартным режимом использования препарата Алфлутоп по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней. Продемонстрирована равнозначная эффективность двух режимов введения при хорошей переносимости препарата. Показана способность Алфлутопа подавлять медиаторы воспаления, такие как интерлейкины 6 и 8, и деградации при ОА, а также стимулировать пролиферацию и обновление хондроцитов по результатам международного экспериментального исследования, что объясняет его возможность вызывать быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект. Алфлутоп ингибирует *in vitro* внеклеточное высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6) на 16% и хемокина ИЛ-8 на 35% и ингибирует проангиогенный фактор VEGF на 56%, имеет антиоксидантное действие, что способствует синтезу макромолекул хряща, уменьшению активности матриксных металлопротеаз (ММП), снижению концентрации простагландинов и лейкотриенов и уменьшению апоптоза хондроцитов. Приведены данные об эффективности курса инъекций препарата при поражении периартикулярных тканей в области плеча, локтя, коленного сустава. Приведены данные по гастропротективному действию, продемонстрированному в экспериментальном и клинических исследованиях.

Ключевые слова: остеоартрит, поражение периартикулярных тканей, хондроитин сульфат, механизмы действия, эффективность

Для цитирования: Чичасова Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2020;(4):126–135. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-126-135.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the treatment of osteoarthritis

Natalia V. Chichasova, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia
Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The data given in the article is in accordance with the latest recommendations of ESCEO years 2016, 2019 in regard to possibilities of the symptom-modifying and structure-modifying action of chondroitin sulfate in the treatment of patients with osteoarthritis. There is the data on the therapy effect when treating patients with osteoarthritis and with periarticular tissues damage with chondroitin sulfate injections (Alflutop, Biotehnos) having strong evidence base, including randomized placebo-controlled studies. In the randomized study it is shown reliably high effectiveness of Alflutop against placebo in regard to main clinical manifestations of the disease as well as possibility to slow down progress of the destructive processes at osteoarthritis of the knee-joint. The data given on estimation of effectiveness and safety of alternate introduction of Alflutop at osteoarthritis 2 ml intramuscularly every other day (10 injections) compared with a standard mode of use of Alflutop 1 ml intramuscularly every day for 20 days. Equal effectiveness of the two modes of Alflutop introduction is demonstrated subject to good tolerance of the drug. Ability of Alflutop to suppress the mediators of inflammation, such as interleukins 6 and 8, and degradations at osteoarthritis, as well as to stimulate the proliferation and renewal of chondrocytes is shown according to the results of an international experimental study, explaining its ability to cause a quick analgesic and anti-inflammatory effect. Alflutop inhibits *in vitro* extracellular release of the pro-inflammatory cytokine interleukin 6 (IL-6) for 16 per cent and chemokine IL-8 for 35 per cent, inhibits pro-angiogenic factor VEGF for 56 per cent, has an antioxidant effect, which contributes to the synthesis of cartilage macromolecules, a decrease in the activity of matrix metalloproteinases (MMPs), a decrease in the concentration of prostaglandins and leukotrienes, and a decrease in chondrocyte apoptosis. The data on the effectiveness of the Alflutop injection course in case of damage to the periarticular tissues in the shoulder, elbow, knee joint is given. The data on the gastroprotective effect of the drug, demonstrated in experimental and clinical studies is given.

Keywords: osteoarthritis, periarticular disorders, chondroitin sulfate, mechanism, efficacy

For citation: Chichasova N.V. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):126–135. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-126-135.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – заболевание, широко распространенное в популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОА страдают более 150 млн человек в мире [1]. В большинстве развитых стран ОА страдают около 12% населения. По данным Российского эпидемиологического исследования, ОА с поражением крупных суставов страдает 13% населения [2]. При этом среди больных, получающих инвалидность, ОА страдают 30% [3]. В последние годы изменилось отношение к ОА как к заболеванию, связанному только с почти естественной деградацией хряща стареющего организма. Более интенсивно стал изучаться патогенез заболевания, хотя механизм вовлечения отдельных структур сустава в процесс развития ОА до сих пор не вполне ясен. Патогенез ОА включает механические, клеточные и воспалительные факторы. Заболевание характеризуется деградацией хряща синовиальным фиброзом, ремоделированием субхондральной кости с образованием остеофитов, что клинически проявляется болью, нарушением функции и снижением качества жизни больных. Известно, что воспаление синовиальной оболочки встречается облигатно и на ранней, и на поздней стадиях ОА [4, 5]. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов приводит к хронизации синовита и деградации хряща. Аккумуляция макрофагов в синовии при ОА является характерной и приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов, металлопротеаз (ММП) и факторов роста [6].

Учитывая важность воспаления и в формировании клинической симптоматики, и в прогрессировании повреждения при ОА, основным видом терапии заболевания должны быть противовоспалительные препараты. Несмотря на успехи фармацевтической промышленности за последние десятилетия, значительная часть больных ОА не получают удовлетворительного обезболивания [7]. Основным классом препаратов для купирования воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применение которых при остеоартрите ограничивает наличие коморбидных состояний. Именно коморбидность определяет трудность ведения больных ОА, большинство которых являются людьми старшего возраста.

При обследовании 29132 пациентов в исследовании AMICA [8] наиболее частыми коморбидными состояниями при ОА оказались артериальная гипертензия (АГ), отмеченная более чем у 50% больных, остеопороз (21% больных), сахарный диабет II типа (15% больных), хроническая обструктивная болезнь легких (12% больных), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – инфаркт миокарда и/или стенокардия (6%), пептические язвы (5% больных). Именно наличие коморбидных состояний при ОА, по мнению многих экспертов, приводит к неудаче терапии [9, 10]. По мнению экспертов Общества по изучению ОА (OARSI), риск неудачи терапии умеренный при наличии у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

депрессии и ожирения, а высокий риск имеет место при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности [10]. Именно эти заболевания и являются факторами риска развития осложнений при использовании НПВП. Наличие этих сопутствующих заболеваний не позволяет у многих больных использовать неселективные НПВП или коксибы. Показано, что у больных с коморбидными состояниями отмечается большая выраженность боли даже при ОА суставов кистей, худший эффект симптоматической терапии с нарастанием утраты функции суставов [11].

Как показал ретроспективный анализ историй болезни 3855 больных ОА, наличие коморбидных состояний увеличивает и риск развития генерализованного ОА: при сопутствующем сахарном диабете II типа риск увеличивается до 1,37 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,78, $p = 0,02$), при АГ – до 1,99 (95% ДИ 1,62–2,43, $p < 0,001$) и при дислипидемии – до 3,46 (95% ДИ 2,86–4,19, $p < 0,001$), что сопряжено с еще большим ухудшением качества жизни больных [12].

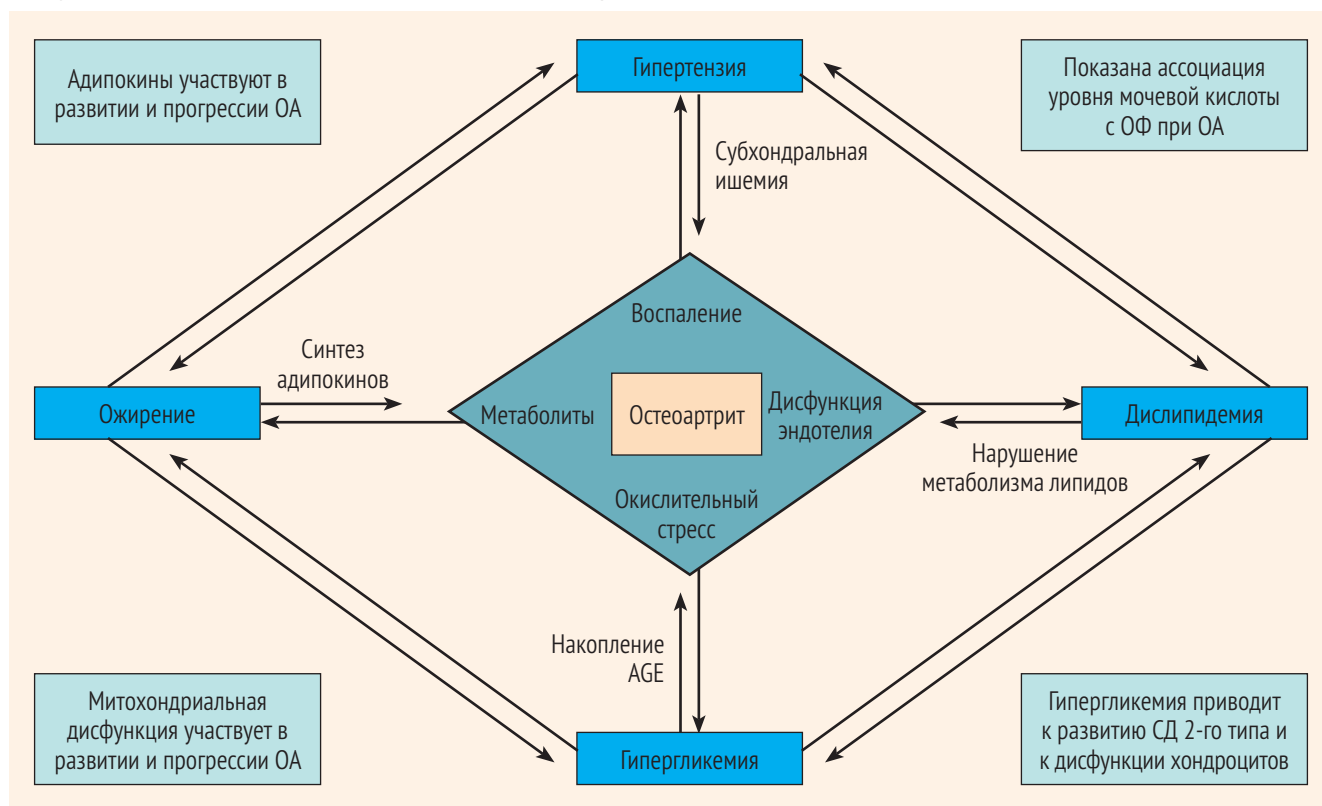
Ассоциация между ОА и СД2 была традиционно описана основным общим фактором риска – возрасту и ожирению. Появляющиеся данные свидетельствуют, что изменения в метаболизме липидов и гипергликемия могут оказывать прямое влияние на здоровье хряща и субхондральную кость, способствуя развитию и/или прогрессии ОА [13–16]. Кроме того, все компоненты метаболического синдрома (ожирение, диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия (*рис. 1*)) вовлечены в патогенез эволюции ОА и являются фактором риска прогрессирования ОА не только крупных суставов [17–19], но и ОА суставов кистей [20, 21].

Интересные данные были получены в крупном многоцентровом (98 центров в 18 странах) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SEKIOA по оценке эффективности при ОА коленных суставов стронция ранелата: при наличии у пациентов сахарного диабета 2-го типа (независимо от наличия метаболического синдрома) прогрессирование ОА было достоверно ($p < 0,001$) больше у мужчин [22].

Таким образом, больные ОА, имеющие часто не одно коморбидное состояние, нуждаются в длительном лечении для подавления боли, воспаления и предотвращения прогрессирования заболевания. При этом выбор терапевтического средства должен проводиться с учетом отсутствия негативного влияния на течение сопутствующих состояний или на функцию органов или систем.

Симптом-модифицирующие препараты быстрого действия, к которым относятся НПВП или парацетамол, по современным представлениям, не должны быть препаратами 1-го ряда в лечении больных ОА, что связано в первую очередь с проявлениями непереносимости. Если о НЯ НПВП врачи осведомлены достаточно хорошо, то парацетамол считался дешевым и безопасным средством, основным нежелательным действием которого является гепатотоксичность. Однако систематический обзор 18880 наблюдательных исследований о применении парацетамола при ОА (665889 больных) продемонстрировал, что

- **Рисунок 1.** Метаболический синдром и патогенез остеоартрита
- **Figure 1.** Metabolic syndrome and osteoarthritis pathogenesis



при регулярном приеме парацетамола увеличивается смертность, частота НЯ со стороны сердечнососудистой системы и желудочно-кишечного тракта, риск снижения клубочковой фильтрации [23]. Поэтому в рекомендациях ESCEO (Общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных болезней) 2016 г. указано, что парацетамол не может применяться длительно, в виде монотерапии и суточные дозы не должны превышать 3 г [24].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА (ВИОТЕННОС, РУМЫНИЯ) В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

В соответствии с последними рекомендациями ESCEO 2016, 2019 годов [24, 25] фармакологическими препаратами 1-й линии являются симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (аббревиатура в англоязычной литературе и общепринятый термин – SYSADOA) – в первую очередь хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин сульфат (ГА). У пациентов со слабой болью рекомендовано использование местных НПВП (мазей, гелей) до назначения системных НПВП. Однако наличие выраженной боли не только ухудшает качество жизни больного из-за боли в суставах, но и может отрицательно сказаться на течении кардиоваскулярных сопутствующих заболеваний. Так что при выраженной боли приходится назначать НПВП системно с учетом факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ) [26].

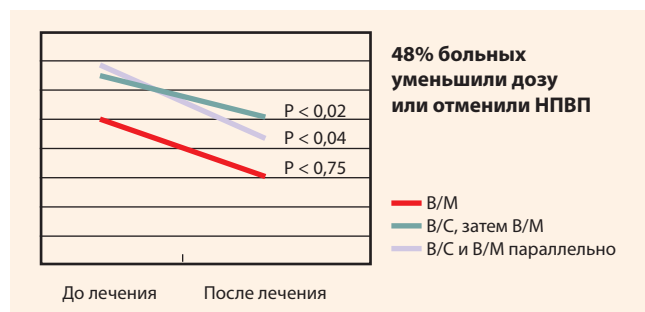
Ведущим клиническим симптомом при ОА является боль. Поэтому обезболивание – это первостепенная зада-

ча клинициста. Среди SYSADOA наибольший опыт применения имеют ХС и ГА в пероральных формах. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования показали наличие у этих пероральных субстанций анальгетического действия, подтвержденного рядом метаанализов [27–31], при высокой их безопасности [32]. При длительном использовании ХС и ГА способны замедлить деградацию хряща, оцененную либо рентгенологически по динамике величины суставной щели [33], либо с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) по динамике величины объема хряща [34]. Анальгетическое действие ХС и ГА в пероральной форме развивается медленно и реализуется через 3–4 месяца, позволяет уменьшить дозу НПВП или отменить их. Применение инъекционных препаратов, содержащих ХС или ГА, может ускорить наступление клинического эффекта. Однако большинство инъекционных препаратов не имеют достаточной доказательной базы – отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования. Клинический эффект препарата Алфлутоп (ВИОТЕННОС, Румыния), давно применяемого в клинической практике, доказан в двух РКИ [35, 36]. В условиях двойного слепого исследования показан достоверно отличающийся от плацебо анальгетический эффект препарата при болях в спине [22] и при боли у больных гонартрозом [23], развивающийся в первый месяц применения препарата. Быстрый клинический эффект Алфлутопа при внутримышечном или внутрисуставном введении отмечали и другие авторы [24, 25].

Было показано и противовоспалительный эффект Алфлутопа [36, 37], что позволило значительно уменьшить потребность в НПВП: около трети больных уже после 1–2 курсов введения препарата внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней смогли полностью отменить прием НПВП, а около 50–80% больных отметили уменьшение потребности в их приеме [36]. Противовоспалительный эффект Алфлутопа был подтвержден данными ультразвукового исследования [37, 38] по уменьшению признаков синовита (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Влияние Алфлутопа на толщину синовиальной оболочки по данным УЗИ

● **Figure 2.** Alflutop influence on synovial membrane thickness according to ultrasound data



Обращала на себя внимание быстрота развития анальгетического эффекта Алфлутопа. Но проведенные в последние годы международные экспериментальные исследования продемонстрировали у препарата разнообразные свойства, объясняющие его возможности вызывать быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект. В исследованиях *in vitro* на клеточной модели с использованием стандартизированной линии нормальных человеческих хондроцитов CHON-001 [39] была показана способность Алфлутопа подавлять медиаторы воспаления и деградации при ОА, а также стимулировать пролиферацию и обновление хондроцитов. Так, под влиянием Алфлутопа на 50% увеличивалась пролиферация хондроцитов, на 47% усиливался синтез ДНК. Алфлутоп ингибирует *in vitro* внеклеточное высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6) на 16% и хемокина ИЛ-8 на 35% и ингибирует проангиогенный фактор VEGF на 56% [39]. Также было показано антиоксидантное действие Алфлутопа, что способствует синтезу макромолекул хряща, уменьшению активности матричных металлопротеаз (ММП), снижению концентрации простагландинов и лейкотриенов и уменьшению апоптоза хондроцитов. Эти данные объективно подтверждают наличие у Алфлутопа противовоспалительного действия и структурно-модифицирующего действия.

Экспериментальные данные по возможности Алфлутопа оказывать анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие подтверждены в РКИ у больных гонартрозом [40], проведены с учетом современных требований. Рентгенография проводилась исходно и через 2 года в унифицированном положении

рентгенологически исследуемого сустава (Schuss position) с использованием дополнительного оборудования для фиксации нижней конечности и исследуемого сустава в положении под углом 20°. Оценивалась медиальная щель коленного сустава в баллах, латеральные остеофиты бедренной и большеберцовой кости, субхондральный остеоэроз. За 2 года исследования, помимо развития клинического эффекта у 73% больных с быстрым и достоверным уменьшением боли, скованности, функциональных ограничений, отмечено замедление сужения суставной щели у 42,5% больных, получавших Алфлутоп, и только у 11,8% больных на плацебо ($p = 0,0003$, критерий Уилкоксона), а увеличение остеофитов было зарегистрировано у 27 и 72% больных соответственно ($p = 0,0001$ для медиальных и латеральных остеофитов бедренной кости и $p = 0,0039$ для латеральных и медиальных остеофитов большеберцовой кости; критерий Уилкоксона). У пациентов, получавших Алфлутоп, не отмечено нарастания субхондрального склероза. Отсутствие прогрессирования ОА по данным рентгенографии отмечено у 93,9% больных, получавших Алфлутоп, и у 61,6% больных на плацебо ($p < 0,003$), а по МРТ – у 91 и 76% больных соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Таким образом, и экспериментальные, и клинико-инструментальные данные свидетельствуют о наличии у Алфлутопа симптом- и структурно-модифицирующего действия. Позитивным является более быстрое начало клинического эффекта по сравнению с пероральными препаратами. Так же как и пероральные формы хондроитина сульфата, Алфлутоп хорошо переносится больными. Кроме того, отмечено гастропротективное действие препарата, продемонстрированное в экспериментальном [41] и клинических исследованиях [42]. Была проведена оценка

● **Рисунок 3.** Оценка структурно-модифицирующего действия Алфлутопа по данным 2-летнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

● **Figure 3.** Evaluation of structural-modifying effect of Alflutop according to a 2-year randomized placebo-controlled trial

Динамика рентгенологических изменений

	Без динамики	Отрицательная динамика
P < 0,003		
Отсутствие прогрессирования потери хряща (Rg)		
АЛФЛУТОП n = 33	31 (93,9%)	2 (6,1%)
ПЛАЦЕБО n = 37	24 (61,6%)	15 (38,4%)

Динамика МРТ изменений

	Положительная динамика*	Без динамики	Отрицательная динамика
P < 0,0001			
*Купировались отек костного мозга, синовиты, субхондральные кисты в мед. отделе бедренной кости			
АЛФЛУТОП n = 33	2 (6%)	30 (91%)	1 (3%)
ПЛАЦЕБО n = 37	0	28 (76%)	9 (24%)

● **Таблица 1.** Эндоскопическая оценка проявлений НПВП-гастропатии при проведении противоязвенной терапии в комбинации с Алфлутопом (1-я группа) и без него (2-я группа) (среднее значение ± стандартное отклонение)

● **Table 1.** Endoscopic assessment of NSAID gastropathy in combination with Alflutop (1st group) and without Alflutop (2nd group) (mean value ± standard deviation)

Параметр	1-я группа	2-я группа
Сроки заживления эрозий (n = 6)	7,8 ± 1,1	8,2 ± 1,1
Сроки заживления язвы желудка	12,1 ± 1,6	15,4 ± 1,8*
Сроки заживления язвы 12-перстной кишки	10,6 ± 0,9	12,8 ± 1,1*

Примечание: *p<0,05 достоверность различий между группами.

гастропротективного эффекта Алфлутопа на модели развития гастропатии, вызванной приемом диклофенака, у крыс [41]. Введение диклофенака привело к развитию катарального гастрита, десквамации эпителия, в ряде случаев развивались эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка. В группе животных, получавших Алфлутоп, по данным макроскопического и гистологического исследований выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости и выраженности десквамации эпителия, и у 30% животных, которые получали Алфлутоп одновременно с диклофенаком, патологических изменений не было выявлено, а у животных, получавших только диклофенак, патологические изменения выявлены в 100% случаев. Было проведено изучение уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка и показано, что 20-дневное введение диклофенака приводило к статистически значимому снижению уровня простагландинов PGE2 и PGF2α по сравнению с группой контроля, не получавшей диклофенак. При совместном применении Алфлутопа и диклофенака снижения уровня простагландинов PGE2 и PGF2α не происходило (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о наличии гастропротективного эффекта у препарата Алфлутоп на фоне применения НПВП, связанного со стимулирующим влиянием Алфлутопа на образование протективных простагландинов слизистой оболочки желудка, снижающихся на фоне применения диклофенака.

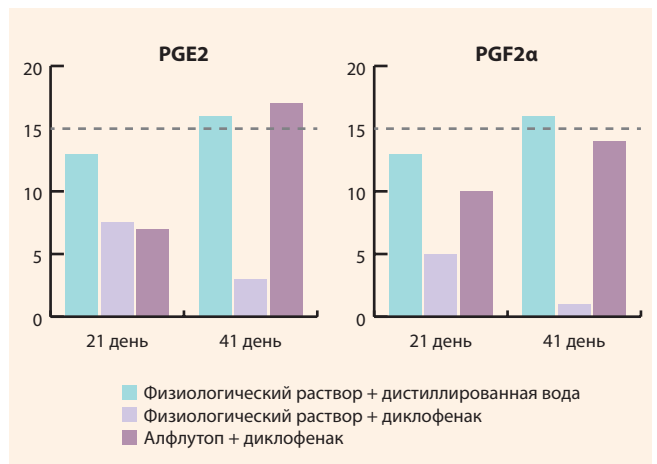
Данные экспериментального исследования совпадают с данными клинического исследования возможно-

стей Алфлутопа в лечении больных с НПВП-гастропатией [42]. У 40 больных ОА с выявленной НПВП-гастропатией проводилась противоязвенная терапия, и 20 больным к лечению был добавлен Алфлутоп по стандартной схеме внутримышечного ежедневного введения по 1,0 мл. Помимо достоверного уменьшения боли в суставах, оцененной по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC, значительного улучшения подвижности суставов и улучшения функционального состояния больных, отмечено и ускорение эпителизации язвенных и эрозивных дефектов на 2–4 дня раньше, чем в контрольной группе (табл. 1). Так же, как и в экспериментальном исследовании [28], у больных ОА с НПВП-гастропатией при использовании Алфлутопа отмечалось сохранение нормального уровня протективных простагландинов PGE2 и PGF2α.

Алфлутоп применяется не только в лечении ОА как хондропротективное средство, его широко используют для лечения периартритов различной локализации [43]: Алфлутоп вводился по 2 мл с 0,25% новокаином 2 раза в неделю (всего 5 процедур), что приводило у большинства больных к улучшению (табл. 2). Так, при

● **Рисунок 4.** Нормализация сниженных на фоне введения диклофенака уровней PGE2 и PGF2α в группах со сформированной гастропатией под влиянием Алфлутопа

● **Figure 4.** Normalization of PGE2 and PGF2α levels reduced by Diclofenac in groups with gastropathy formed due to Alflutop influence



● **Таблица 2.** Суммарный эффект терапии Алфлутопом при поражении периартикулярных тканей различной локализации

● **Table 2.** Total effect of Alflutop therapy on periarticular tissues of different localization

Локализация поражения	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение
Энтезопатии в области плеча (n = 15)	5	8	2	0
Эпикондилиты (область локтя) (n = 6)	2	3	1	0
Энтезиты паравертебральной области (n = 8)	4	3	1	0
Трохантерит (область бедра) (n = 10)	7	3	0	0
Анзеринит (область колена) (n = 5)	2	3	0	0
Всего: 44 пациента	20 (45%)	20 (45%)	4 (10%)	0

лечении боли в плече, связанной с энтезопатией, такое введение Алфлутопа позволило статистически значимо уменьшить боль, оцененную по ВАШ, с $65,3 \pm 8,4$ до $31,7 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$), притом что больные уменьшили прием НПВП на 30–70%. В целом при лечении по такой схеме повреждения периартикулярных тканей различной локализации значительное улучшение и улучшение отмечено у 90% больных. Об успешном применении Алфлутопа в лечении боли, связанной с поражением периартикулярных тканей, сообщали и другие авторы [44].

Недавно было закончено исследование [45] по оценке эффективности и безопасности использования альтернирующего введения Алфлутопа при ОА по 2 мл внутримышечно через день (10 инъекций) в сравнении со стандартным режимом использования Алфлутопа по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней.

Альтернирующий режим удобнее для пациента, что может способствовать улучшению комплаентности лечения. В сопоставимых по демографическим параметрам группах больных с избыточным весом по 65 человек (табл. 3) оценена эффективность этих двух режимов введения Алфлутопа по динамике боли по ВАШ, показателям опросника WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), тесту «Встань и иди», качеству жизни по опроснику EQ-5D (по ВАШ и в баллах), ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI. Динамика основных анализируемых параметров к началу и концу курса терапии двумя режимами введения Алфлутопа представлена в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, введение Алфлутопа по 2 мл через день или по 1 мл ежедневно приводило к высоко достоверному снижению всех параметров ($p < 0,001$) за короткий курс лечения, при этом степень улучшения

● **Таблица 3.** Характеристика больных, включенных в исследование ($n = 130$)

● **Table 3.** Characteristics of patients included in the study ($n = 130$)

Параметр	Алфлутоп 2 мл в/м через день (10 инъекций) ($n = 65$)	Алфлутоп 1 мл в/м ежедневно (20 инъекций) ($n = 65$)	Достоверность различий
Возраст, годы: медиана, среднее значение \pm СО мин.; макс.	61,60,2 \pm 8,2 42,0; 74,0	60,59,0 \pm 8,2 41,0; 73,0	p-ANOVA LME = 0,343
Пол, n (%) женский мужской	55 (84,6) 10 (15,4)	49 (75,4) 16 (24,6)	P-Фишер = 0,273
Индекс массы тела, кг/м ² : Медиана, среднее значение \pm СО мин.; макс.	26,6; 27,3 \pm 3,9 19,8; 38,3	29,1; 28,9 \pm 3,9 20,3; 37,7	p > 0,05
Длительность ОА, годы: медиана, среднее значение \pm СО мин.; макс.	3,0; 4,2 \pm 5,1 0,0; 22,0	2,0; 4,4 \pm 4,8 0,0; 17,0	p > 0,05

Примечание: мин. – минимальное значение; макс. – максимальное значение; СО – стандартное отклонение

● **Таблица 4.** Изменение анализируемых параметров за период лечения Алфлутопом при введении 2 мл в/м через день (10 инъекций) или по 1 мл в/м ежедневно (20 инъекций) (среднее значение \pm стандартное отклонение)

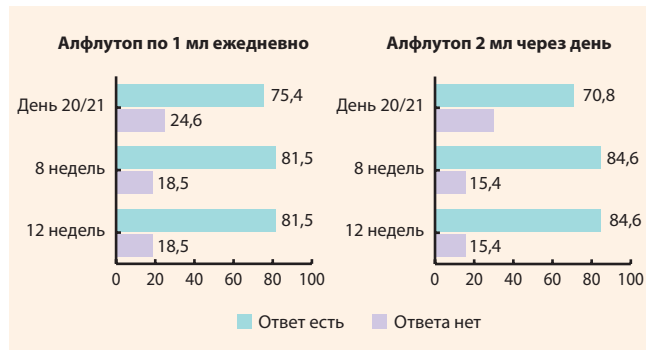
● **Table 4.** Changes in the analyzed parameters during the Alflutop treatment period with 2 ml IM injections every other day (10 injections) or 1 ml IM daily (20 injections) (mean \pm standard deviation)

Параметр	Введение Алфлутопа по 2 мл в/м через день		Введение Алфлутопа по 1 мл ежедневно		Достоверность различий между группами
	К началу курса терапии	По окончании курса терапии	К началу курса	По окончании курса	
Боль по ВАШ, мм	65,5 \pm 14,2	29,2 \pm 18,9*	66,5 \pm 13,3	28,9 \pm 21,2*	>0,05
Боль по WOMAC, мм	48,8 \pm 20,1	22,3 \pm 17,9*	49,7 \pm 20,1	21,2 \pm 17,1	>0,05
Скованность по WOMAC, мм	48,8 \pm 20,1	22,3 \pm 17,9*	4,7 \pm 20,1	21,2 \pm 17,1*	>0,05
Функциональная недостаточность по WOMAC, мм	46,6 \pm 18,8	21,7 \pm 18,6*	43,5 \pm 15,2	21,7 \pm 16,7*	>0,05
EQ-5D, баллы	0,5 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2*	0,5 \pm 0,3	0,7 \pm 0,2*	>0,05
EQ-5D, мм	47,9 \pm 16,5	69,7 \pm 18,6*	50,8 \pm 15,9	71,5 \pm 18,3*	>0,05

Примечание: * $p < 0,001$ – достоверность различий параметра между величиной к началу и концу курса терапии.

● **Рисунок 5.** Оценка эффективности двух режимов введения Алфлутопа по критериям ответа OMERACT-OARSI (% от числа больных)

● **Figure 5.** Estimation of the efficiency of 2 regimes of Alflutop administration by OMERACT-OARSI response criteria (% of the number of patients)



данных параметров не различалась в зависимости от способа применения Алфлутопа. Общая эффективность двух режимов введения Алфлутопа представлена на рис. 5: независимо от режима введения препарата позитивный ответ на терапию отмечен более чем у 80% больных. В настоящий момент для больных доступны ампулы Алфлутопа по 1,0 и 2,0 мл, так что больному можно предложить выбрать более удобный для него режим введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение отношения к медленно действующим при ОА препаратам как к препаратам только симптоматического действия способствовало более широкому внедрению их в клиническую практику. Исследования механизмов действия ХС и ГА свидетельствуют о возможности их влиять на различные звенья патогенеза ОА [46–48]. В настоящий момент накапливается информация о возможностях этой группы препаратов замедлять прогрессирование ОА [34, 49, 50]. Делаются попытки выявить возможные предикторы эффективности ХС и ГА [51, 52]. Все это поможет клиницисту проводить индивидуализированную терапию больных ОА. Исследования, которые уточняли механизм действия Алфлутопа [39], также вносят свою лепту в оценку возможностей ХС. Таким образом, Алфлутоп в РКИ продемонстрировал наличие анальгетического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия при ОА коленных и тазобедренных суставов [35–38, 49]. Учитывая, что в рекомендациях и Европейской антиревматической лиги [53] и Американского колледжа ревматологов [54] именно ХС рекомендован для лечения ОА суставов кисти, то, возможно, Алфлутоп окажется эффективным и в лечении ОА этой локализации.

Поступила / Received 02.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2020

Принята в печать / Accepted 29.03.2020

Список литературы

- Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A., Di Rosa V., Gastrogiovanni P., Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviors that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.
- Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология.* 2007;45(4):4–9. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9.
- Loeuille D., Chary-Valckenaere I., Champigneulle J., Rat A.C., Toussant F., Pinzano-Watrin A. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3492–3501. doi: 10.1002/art.21373.
- Sellman J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
- Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z., Li Y. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am J Trans Res.* 2020;12(1):261–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013211/>.
- van Dijk G.V., Veenhof C., Schelleviset S., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
- Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parozini F., Zannelli A. et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effect on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Seminars Arthritis Rheum.* 2005;35(1):31–37. doi: 0.1016/j.semarthrit.2005.02.004.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Wills A.K., Black R., Cooper R., Coppack R.J., Hardy R., Remmes M.K. et al. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from 1946 British cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):655–660. doi: 10.1136/ard.2011.154021.
- Scherzer Z.A., Alvarez C., Penner J.B., Murphy L.B., Schwartz T.A., Jordan J.M. et al. Effect of comorbid cardiovascular disease and diabetes mellitus on hand osteoarthritis, pain and functional state transitions. *J Rheumatol.* 2020. pii: jrheum.191075. doi: 10.3899/jrheum.191075.
- Alenazi A.M., Althman S., Alshehri M.M., Rucker J., Waltman L.R., Wick J. et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheum.* 2019;38(12):3559–3547. doi: 10.1007/s10067-019-04712-0.
- Berenbaum F., Griffitt T.M., Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthr Rheum.* 2017;69(1):9–21. doi: 10.1002/art.39842.
- Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes care.* 2013;36(2):403–409. doi: 10.2337/dc12-0924.
- Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Sari-Ali E., Rannou F., Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochemie.* 2016;121(12):238–252. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.008.
- Dubey N.K., Ningrum D.N.A., Dubey R., Deng Y.-H., Li Y.-C., Wang P.D. et al. Correlation between Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Dry-To-Wet Lab Approach. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3021. doi: 10.3390/ijms19103021.
- Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dislipidemia and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(11):1217–1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
- Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):725–730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
- Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2000–2015. *Mod Rheumatol.* 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
- Strand M.P., Neogi T., Nin J., Felson D.T., Haugen I.K. Association between metabolic syndrome and radiographic hand osteoarthritis: data from a community-based longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2018;70(3):469–474. doi: 10.1002/acr.23288.
- Marshall M., Peat G., Nochoels E., Mayers H.L., Mamas M.A., der Windt D.A. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(1):52–63. doi: 10.1080/03009742.2018.1459831.

22. Eymard F., Parsons C., Edwards M.H., Petit-Dop F., Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):851–859. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.013.
23. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
24. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Sem Arthr Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
25. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. 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). *Sem Arthr Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
26. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин И.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(приложение 1):1–29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
27. Simmental-Mendia M., Sauchez-Garcia A., Vilchez-Cavazos F., Acosta-Olivo C.A., Peña-Martinez V.M., Simmental-Mendia L.E. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413–1428. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2.
28. Gregori D., Giacovelli G., Minto C., Barbetta B., Gualtieri F., Azzolina D. et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis; a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
29. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):205–211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648040>.
30. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
31. Honvo G., Bruyere O., Geerinckx A., Veronese N., Reginster J.Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085–1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
32. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V., Geerinckx A., Mkinsi O., Rizzoli R. et al. Safety of symptomatic slowacting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drug Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65–69. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
33. Li J.H., Woo J.H., Choi S.J., Li J.D., Song G.G. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(3):357–363. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.
34. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis on the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months; data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
35. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутона при хронической вертеброгенной люмбагоиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80–84. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809.
36. Алексеева Л.И., Шарпаева Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имамединов 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.
37. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Имамединов Г.Р., Лобжанидзе Т.Б., Пушкова О.В. и соавт. Алфлутоп в лечении остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):52–54. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
38. Светлова М.С., Игнатьев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;82(6):52–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17075545>.
39. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике. Экспериментальные и клинические данные. *Медицинский совет*. 2017;(17):138–145. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-138-145.
40. Алексеева Л.И., Шарпаева 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.
41. Куксгауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Фаустова Н.М., Гушин Я.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(5):15–21. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-5-15-21.
42. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;(20):125–128. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6388>.
43. Хитров Н.А. Локальная инъекционная терапия поражения периартикулярных тканей. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2017;(11):44–50. doi: 10.17116/hirurgia20171144-50.
44. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):50–53. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_02/50.shtml.
45. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М., Мазуров В.И., Шостак Н.А., Шмидт Е.И., Ивлиanova Е.П. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1. *Современная ревматология*. 2019;13(3):51–59. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
46. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis. *Maturitas*. 2014;78(3):184–187. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
47. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., Hunter DJ., Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):259–267. doi: 10.1185/03007995.2012.753430.
48. Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on an osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):735–740. doi: 10.1136/ard.2006.068882.
49. Knopic J.J., Pope R., Hoedebecke S.S., Schram B., Orr R. Effect of oral chondroitin sulfate on osteoarthritic-related pain and joint structural changes: systematic review and meta-analysis. *J Spec Oper Med*. 2019;19(1):113–124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859538>.
50. Galagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I., Good R.P., Ciccotti M.G., Freedman K.B. Chondroprotection and prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med*. 2015;43(3):734–744. doi: 10.1177/0365546514533777.
51. Blanco F.J., Camacho-Encina M., Gonzalez-Rodriguez L., Mateos J., Fernandez-Puente P., Lourido L. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate / glucosamine hydrochloride in the knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10(8):1–12. doi: 10.1177/2040622319870013.
52. Martel-Pelletier J., Raynald J.P., Mineau F., Abram F., Paiement P., Delorme P., Pelletier J.-P. Levels of serum biomarkers from a two-year multicenter trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):169. doi: 10.1186/s13075-017-1377-y.
53. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk I. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
54. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. 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):220–233. doi: 10.1002/art.41142.

References

1. Musumeci G., Aiello F.C., Szychlińska M.A., Di Rosa V., Gastrogiovanni P., Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviors that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.
2. Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
3. Erdes S.F., Folomeeva O.M. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):4–9. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9.
4. Loeuille D., Chary-Valckenaere I., Champigneulle J., Rat A.C., Toussant F., Pinzano-Watrin A. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3492–3501. doi: 10.1002/art.21373.

5. Sellman J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
6. Chen Y, Jiang W, Yong H, He M, Yang Y, Deng Z, Li Y. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am J Trans Res*. 2020;12(1):261–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013211/>.
7. van Dijk G.V., Veenhof C., Schelleviset S., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
8. Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parazini F., Zannelli A. et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effect on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Seminars Arthritis Rheum*. 2005;35(1):31–37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.004.
9. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage*. 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
10. Wills A.K., Black R., Cooper R., Coppack R.J., Hardy R., Remmes M.K. et al. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from 1946 British cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):655–660. doi: 10.1136/ard.2011.154021.
11. Scherzer Z.A., Alvarez C., Penner J.B., Murphy L.B., Schwartz T.A., Jordan J.M. et al. Effect of comorbid cardiovascular disease and diabetes mellitus on hand osteoarthritis, pain and functional state transitions. *J Rheumatol*. 2020. pii: jrheum.191075. doi: 10.3899/jrheum.191075.
12. Alenazi A.M., Alotman S., Alshehri M.M., Rucker J., Waltman L.R., Wick J. et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheum*. 2019;38(12):3559–3547. doi: 10.1007/s10067-019-04712-0.
13. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthr Rheum*. 2017;69(1):9–21. doi: 10.1002/art.39842.
14. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes care*. 2013;36(2):403–409. doi: 10.2337/dc12-0924.
15. Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Sari-Ali E., Rannou F., Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochemie*. 2016;121(12):238–252. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.008.
16. Dubey N.K., Ningrum D.N.A., Dubey R., Deng Y.-H., Li Y.-C., Wang P.D. et al. Correlation between Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Dry-To-Wet Lab Approach. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3021. doi: 10.3390/ijms19103021.
17. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthr Cartilage*. 2012;20(11):1217–1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
18. Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):725–730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
19. Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2000–2015. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
20. Strand M.P., Neogi T., Nin J., Felson D.T., Haugen I.K. Association between metabolic syndrome and radiographic hand osteoarthritis: data from a community-based longitudinal cohort study. *Arthr Care Res*. 2018;70(3):469–474. doi: 10.1002/acr.23288.
21. Marshall M., Peat G., Nochoels E., Mayers H.L., Mamas M.A., der Windt D.A. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(1):52–63. doi: 10.1080/03009742.2018.1459831.
22. Eymard F., Parsons C., Edwards M.H., Petit-Dop F., Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthr Cartilage*. 2015;23(6):851–859. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.013.
23. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
24. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Sem Arthr Reum*. 2016;45(4 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
25. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. 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). *Sem Arthr Reum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
26. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
27. Simmental-Mendia M., Sauchez-Garcia A., Vilchez-Cavazos F., Acosta-Olivo C.A., Peña-Martinez V.M., Simmental-Mendia L.E. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413–1428. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2.
28. Gregori D., Giacobelli G., Minto C., Barbetta B., Gualtieri F., Azzolina D. et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
29. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):205–211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648040>.
30. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
31. Honvo G., Bruyere O., Geerinck A., Veronese N., Reginster J.Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085–1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
32. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V., Geerinck A., Mkisi O., Rizzoli R. et al. Safety of symptomatic slowacting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drug Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65–69. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
33. Li J.H., Woo J.H., Choi S.J., Li J.D., Song G.G. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(3):357–363. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.
34. Martel-Pellitier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis on the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months; data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
35. Levin O.S., Olyunin D.Y., Golubeva L.V. Alflutop efficacy in chronic vertebral lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):80–84. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-809.
36. 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.
37. Lukina G.V., Sigidin J.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lobzanidze T.B., Pushkova O.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.
38. Svetlova M.S., Ignat'ev V.K. Use of alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2004;82(6):52–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17075545>.
39. Chichasova N.V. Modern osteoarthritis therapy: alflutop in clinical practice, experimental and clinical data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(17):138–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-138-145.
40. 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.
41. Kuksgauz I.A., Shekunova E.V., Kashkin V.A., Faustova N.M., Guschin Ya.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(5): 15–21. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-15-21.
42. Drodzov V.N., Kolomic E.V. Application of Alflutop in patients with osteoarthritis and gastropathy developed against the background of NSAIDs treatment. *Farmateka = Pharmateca*. 2005;(20):125–128. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6388>.

43. Khitrov N.A. Local injection therapy of damage of paraarticular tissue. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(11):44–50. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia20171144-50.
44. Salikhov I.G., Volkova E.R., Yakupova S.P. Periarticular application of chondroprotectors in patients with gonarthrosis and signs of tendon-ligament apparatus injury. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):50–53. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_02/50.shtml.
45. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M., Mazurov V.I., Shostak N.A., Shmidt E.I., Ilianova E.P. 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):51–59. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
46. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis. *Maturitas*. 2014;78(3):184–187. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
47. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., Hunter DJ., Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):259–267. doi: 10.1185/03007995.2012.753430.
48. Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on a osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):735–740. doi: 10.1136/ard.2006.068882.
49. Knopik J.J., Pope R., Hoedebecke S.S., Schram B., Orr R. Effect of oral chondroitin sulfate on osteoarthritic-related pain and joint structural changes: systematic review and meta-analysis. *J Spec Oper Med*. 2019;19(1):113–124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859538>.
50. Galagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I., Good R.P., Ciccotti M.G., Freedman K.B. Chondroprotection and prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med*. 2015;43(3):734–744. doi: 10.1177/0363546514533777.
51. Blanco F.J., Camacho-Encina M., Gonzalez-Rodriguea L., Mateos J., Fernandez-Puente P., Lourido L. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate / glucosamine hydrochloride in the knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10(8):1–12. doi: 10.1177/2040622319870013.
52. Martel-Pelletier J., Raynald J.P., Mineau F., Abram F., Paiement P., Delorme P., Pelletier J-P. Levels of serum biomarkers from a two-year multicenter trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):169. doi: 10.1186/s13075-017-1377-y.
53. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk I. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
54. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. 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):220–233. doi: 10.1002/art.41142.

Информация об авторе:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; кафедра ревматологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med), professor, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova"; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; Department of Rheumatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Postgraduate Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru