

Особенности патогенетической терапии остеоартроза крупных суставов в клинике спортивной медицины

В.Г. Черкасова, С.В. Муравьев, П.Н. Чайников, А.М. Кулеш, М.В. Вецлер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия

Pathogenetic treatment of large joint osteoarthritis at the clinic for sports medicine

V.G. Cherkasova, S.V. Murav'yev, P.N. Chaynikov, A.M. Kulesh, M.V. Wetzler

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

В работе обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, патоморфологии и патофизиологии остеоартроза крупных суставов с позиций доказательной медицины. Детально описаны процессы, происходящие в тканях суставов при развитии патологического процесса на различных этапах, подробно освещены особенности диагностики и лечения в условиях спортивной медицины. Дана характеристика медикаментозных препаратов, используемых для лечения остеоартроза, с описанием положительного эффекта и негативного влияния на отдельные органы и системы. Проведен всесторонний анализ эффективности препарата Алфлутоп как в плане безопасности, так и в плане влияния на развитие патологического процесса. Показано, что Алфлутоп является препаратом выбора при лечении деструктивных поражений суставов.

Ключевые слова: остеоартроз, этиология, патогенез, патоморфология, лечение, Алфлутоп

The paper discusses the etiology, pathogenesis, pathomorphology and pathophysiology of osteoarthritis of large joints from the perspective of evidence-based medicine. The processes occurring in the tissues of the joints during the development of the pathological process at various stages are described in detail; the features of diagnosis and treatment in sports medicine are described in detail. The characteristic of drugs used to treat osteoarthritis is described, with a description of the positive effect and negative effect on particular organs and systems. A preparation *Alflutop* was comprehensively analysed regarding its effectiveness in terms of safety and impact on the development of the pathological process. It was shown that *Alflutop* is a drug of choice in the treatment of joint destruction.

Keywords: osteoarthrosis, etiology, pathogenesis, pathomorphology, treatment, *Alflutop*

Остеоартроз (остеоартрит, ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов с преимущественным патологическим изменением хрящевой ткани и субхондральной кости с компенсаторными краевыми разрастаниями (остеофитоз). Более широкая трактовка патологического процесса, кроме всего прочего, включает патоморфологические и функциональные нарушения со стороны иных структур сустава (капсула, связки, синовиальная мембрана) и периартикулярных мягких тканей [1, 2, 3, 4, 5].

Эпидемиология

В структуре заболеваемости населения с патологией опорно-двигательной системы ОА является несомненным лидером. Около 80 % всех пациентов с заболеваниями суставов составляют именно больные, страдающие ОА [3, 4, 5, 6, 7].

Традиционно принято считать, что дебют ОА у 50 % [7, 8] пациентов наступает в возрасте 40–50 и старше лет [2, 9], более 60 % населения страдают ОА в возрасте старше 65 лет [7]. Наиболее распространенными формами ОА считается гонартроз, несколько более редкой формой ОА является коксартроз [8]. В России ОА крупных суставов страдают более 12–15 % населения [3, 6, 10, 11]. В структуре неврологического приема каждый пятый пациент страдает ОА, на терапевтическом и хирургическом приемах – каждый четвертый и третий пациент, соответственно, предъявляет жалобы на боль в крупных суста-

вах, связанную с ОА [9]. Среди пациентов ревматолога более 75 % составляют больные ОА [7, 9, 12]. Основной причиной широкой распространенности ОА является позднее выявление патологических изменений тканей сустава, поскольку клинические симптомы заболевания выявляются относительно позже, чем рентгенологические [3, 13], что резко снижает эффективность консервативной терапии ОА [9] и логично подтверждается широкой распространенностью артропластических операций. Так, частота операций, связанных с эндопротезированием крупных суставов, в Европе составляет 0,5–0,7 на 1000 человек. На территории России аналогичные операции – самые распространенные в практике оперативных вмешательств на суставах [7].

ОА является важной социально-экономической проблемой. В США суммарный бюджет, регулярно затрачиваемый на лечение пациентов с ОА, составляет около одного триллиона долларов в год, превышая денежные средства, выделяемые на лечение онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [9]. В общемировой статистике ОА занимает второе место в рейтинге причин нетрудоспособности [6], так, например, риск утраты трудоспособности по причине гонартроза сопоставим с аналогичным риском при развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [3]. В исходе заболевания более четверти пациентов с ОА испытывают трудности в бытовом самообслуживании [6, 14, 15], у 10 % населения

старше 55 лет ОА проявляется инвалидизирующей симптоматикой [2, 3, 16, 17] и логично повышает риск смертности при наличии актуального болевого синдрома [15].

Актуальность проблемы остеоартроза в спортивной медицине

Большинство авторов сходятся во мнении, что к облигатным факторам риска ОА относятся специфическая профессиональная деятельность, статическая и динамическая механическая перегрузка суставов, спортивные травмы и нарушения обмена веществ [1, 3, 14, 18]. Представленное многообразие факторов риска позволяет трактовать ОА как гетерогенную нозологию, в рамках которой отдельные нозологические единицы схожи по своим патофизиологическим, патоморфологическим и клиническим признакам, связанным, прежде всего, с дисбалансом про- и противовоспалительных агентов [8], катаболических и анаболических процессов [14]. Наследственная предрасположенность к ОА остается дискуссионной темой. Так, наиболее явными наследственными факторами видятся в развитии ОА мелких суставов кистей [7], тогда как гены, связанные с развитием гонартроза, обладают выраженным полиморфизмом и кумулятивным эффектом в развитии и прогрессировании этого заболевания [9]. Кроме представленных выше, традиционно к факторам риска ОА относят женский пол, аномалии развития опорно-двигательного аппарата, эндокринные и другие системные патологические процессы [7].

Перечень представленных факторов риска ОА однозначно допустимо экстраполировать в клинику спортивной медицины с рядом уточнений. Более высокие динамические нагрузки у спортсменов приводят к логично большому снижению концентрации протеогликанов в поверхностной зоне хряща, что ведет к его более скорому обратимому размягчению и ремоделированию субхондральной кости [8]. К фактам, усугубляющим влияние спортивной деятельности на перспективу развития ОА, также относятся физическое утомление, нерациональное или недостаточное лечение травм, что приводит к хронизации заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые составляют 13,8 % среди всей заболеваемости спортсменов и являются основной причиной завершения спортивной карьеры [10].

Исследование, посвященное изучению уровня травматизма у спортсменов на территории Пермского края, демонстрирует высокое число спортсменов с сохранившимся болевым синдромом после перенесенной травмы, а также большое количество спортсменов с нарушением функциональной активности травмированной области [19]. Так, в 41,9 % случаев спортсмены отмечали стойкий (более двух месяцев) болевой синдром травмированной области, нарушение функции травмированной области регистрировалось у 8,7 % респондентов. Безусловно, хронизация воспалительного процесса, нарушение функции травмированной области опорно-двигательного аппарата является этиологическим фактором развития вторичных посттравматических ОА у спортсменов [6].

Особенностью ряда специфических спортивных нагрузок является усиление анаэробных механизмов энергообеспечения, что, в свою очередь, в большей степени снижает выраженность анаэробных анаболических и репаративных процессов со стороны хрящевой ткани [8], которая обладает исходно низким потенциалом восстановления [7].

В структуре заболеваемости патологией крупных суставов у спортсменов преобладают воспалительные

заболевания серозных сумок (бурсит различных локализаций), посттравматический ОА коленных и голеностопных суставов, часто осложненный реактивным синовитом, поражения околоуставных тканей (тендовагиниты, склерозирующие и экссудативные формы тендинитов, кальцинирующие лигаментиты) [10].

В фокусе спортивной медицины наиболее актуальной формой ОА остается гонартроз, который встречается более чем у половины спортсменов игровых видов спорта, поскольку факт его наличия значительно снижает переносимость большинства физических нагрузок и качество жизни спортсменов вследствие нарушения функциональной активности нижней конечности [20, 21, 22], что, в свою очередь, предвещает завершение спортивной карьеры [20, 23].

Типичным примером заболевания крупного сустава, которое встречается у спортсменов чаще, чем у людей, не занимающихся спортом, является ОА височно-нижнечелюстного сустава [24, 25, 26, 27], который развивается в результате смещения, возникновения дефектов и деформаций суставного диска, растяжений и разрывов суставных связок спортсменов, занимающихся единоборствами.

В качестве основной цели терапии ОА в спортивной медицине можно представить стремление к краткосрочному купированию болевого синдрома, профилактике прогрессирования ОА и срочному возвращению спортсмена к привычной профессиональной тренировочной и соревновательной деятельности [10, 28, 29, 30, 31, 32].

Помимо ОА у профессиональных спортсменов, дегенеративное поражение хрящевой ткани крупных суставов у спортсменов-любителей приобретает собственные особенности. Современные тенденции приверженности к здоровому образу жизни и стремлению к эстетическому совершенствованию тела усугубляют течение ОА у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [33, 34], что связано с более высокой механической нагрузкой на пораженные суставы и более частой микротравматизацией в процессе занятия спортивными упражнениями, особенно при неправильном их выполнении [9, 35, 36, 37, 38, 39]. Следует отметить, что ожирение в этом случае явно способствует развитию ОА, поскольку доказанными участниками патогенеза ОА оказались лептины и адипокины, а инфрарапельлярный жир был представлен в ряде исследований в качестве донатора цитокинов, фактора некроза опухоли, арахидоновой кислоты и простагландина E [3, 40]. Аналогичное неблагоприятное влияние избыточной двигательной активности и спорта возникает у лиц пожилого возраста, которые испытывают высокие ожидания сохранения уровня привычной физической активности на фоне актуального ОА [9].

Особенности клинического течения остеоартроза в практике спортивной медицины

Общепринятыми наиболее ранними симптомами ОА являются скованность в суставе, которая проявляется утром и проходит после начала движения через несколько минут, ограничение пассивных движений, мышечная слабость вкупе со снижением проприорецепции и ощущением «разболтанности» в суставе [9]. Согласно рекомендациям NICE (2014 г.), для установления диагноза ОА достаточно субъективных симптомов заболевания в виде жалоб пациента на боли механического характера и утреннюю скованность (при ее наличии) не более чем в течение 30 минут [7]. Дополнительно к субъективным симптомам гонартроза

относят легкую латеральную деформацию стопы и нарушение скольжения надколенника [41, 42].

Боль при ОА имеет диффузный характер, может возникать на фоне легкой отека мягких тканей области сустава, крепитации при движении в конечности. Отличительной особенностью боли в суставах у спортсменов является её возникновение или усиление в процессе профессиональной деятельности, прежде всего, у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта [4, 9, 43]. Источником боли при ОА служат ноцицепторы синовиальной оболочки, связок, мышц [6, 9] субхондральной кости, нарастание минеральной плотности которой (субхондральный склероз) пропорционально интенсивности боли [6, 44, 45]. Раздражение ноцицепторного аппарата мышц приводит к замыканию «порочного круга» и формированию типичных признаков миофасциального болевого синдрома [6].

При хронизации болевого синдрома возникает большее нарушение миостатического баланса и, как следствие, поструральный дефицит [16–19], мышечные атрофии. Хроническая ирритация сенсорных волокон и соматосенсорных проводящих путей ЦНС обеспечивает актуальный болевой синдром невропатическими чертами – в этом случае пациенты с ОА предъявляют жалобы на нетипичные для ОА феномены – аллодинию и гипералгезию, демонстрируют неадекватные силе раздражителя болевые реакции [9, 46].

Патогенетические «мишени» рациональной фармакотерапии остеоартроза

Для рассмотрения возможностей адекватной терапии ОА представляется необходимым рассмотреть ряд сведений о патоморфогенезе заболевания.

Матрикс хрящевой ткани состоит из протеогликанов – молекул, в которых осевой белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов (ГАГ). В зависимости от насыщенности сульфатными группами выделяют 2 типа ГАГ: несульфатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и сульфатированные (хондроитин сульфат, кератан-сульфат). Основная функция ГАГ, наряду с волокнами коллагена – обеспечение устойчивости хряща к механическому воздействию.

Хондроитин сульфаты – самые распространенные ГАГ в организме человека, они встречаются в сухожилиях, коже, стенках артерий, роговице. В хрящевой ткани хондроитин сульфаты являются структурным компонентом агрекана – основного протеогликана хрящевого матрикса. По особенностям строения молекулы выделяют два основных вида сульфата хондроитина – хондроитин 4- и 6-сульфат соответственно, которые отличаются положением сульфатной группы. Кератан-сульфаты отличаются по содержанию углеводов и встречаются также повсеместно, например, кератан-сульфат I содержится в роговице, кератан-сульфат II встречается в хрящевой и костной тканях, кератан-сульфат III входит в состав хрящевого матрикса. Дерматан сульфат представлен в тканях сердечно-сосудистой системы, межклеточном веществе хрящевой ткани, межпозвонковых дисках и менисках [3].

В дебюте ОА синтез ГАГ и коллагена II типа хондроцитами снижается, коллаген I, III и X типа, напротив, начинает вырабатываться в большем объеме. Помимо коллагена, хондроциты начинают вырабатывать ряд ферментов (регулируемые цитокинами металлопротеиназы [3], индуцируемая синтетаза азота, циклоксигеназа-2) и провоспалительных агентов (интерлейкины, фактор некроза опухоли), что приводит к разрушению хрящевой ткани (в том числе хондроци-

тарного, изначально малого [47, 48], клеточного пула) и распространению воспалительного процесса на периартикулярные ткани [14, 49, 50, 51, 52]. Нарушение микроскопической целостности хрящевой ткани приводит к снижению количества гиалуроновой кислоты, что негативно сказывается на вязкостных и амортизирующих качествах синовиальной жидкости [47, 53, 54].

Помимо непосредственного страдания хрящевой ткани, прогностически важным в патогенезе ОА является синовит, который повсеместно присутствует в клинике ОА, и его интенсивность является предиктором исхода заболевания [3, 55, 56].

Особенности диагностики остеоартроза в спортивной медицине

Общеизвестным «золотым» стандартом диагностики ОА принято считать рентгенографию области пораженного сустава, однако с учетом современных требований к терапии ОА на ранних стадиях [2] представляется необходимым рассмотреть динамические подходы к объективизации ОА на примере подхода к диагностике гонартроза [9].

Для диагностики гонартроза используются клинико-рентгенологические критерии Американской коллегии ревматологов (ACR), включающие клинические и рентгенологические характеристики, а именно, боль в коленном суставе и наличие как минимум одного из трех критериев: возраст старше 50 лет, скованность до 30 мин. и крепитация сустава, структурные изменения (остеофиты) и сужение суставной щели (Kellgren II на стандартных рентгенограммах). Однако критерии ACR обеспечивают лишь в 91 % чувствительность и в 86 % специфичность метода [47, 57] для умеренно выраженного и терминального ГА. Таким образом, предложенные критерии не могут быть использованы на ранних стадиях ОА коленных суставов, когда предложенные рентгенологические симптомы отсутствуют [58, 59, 60]. С этих позиций перспективным представляется магнитно-резонансная диагностика гонартроза. В клинической практике используются две системы МРТ-оценки морфологических изменений при раннем ОА: BLOKS [61] и WORMS [62]. Диагноз раннего гонартроза устанавливается при наличии как минимум двух из четырех критериев: морфологическое состояние хряща III–VI степени по WORMS, регионарная дегенерация хряща 2–3-го класса по BLOKS, повреждение менисков 3–4-го класса по BLOKS, повреждение костного мозга в субхондральной зоне II–III степени по WORMS. Большой объем информации о состоянии суставных тканей предоставляют методики, выполняемые на томографах с индуктивностью от 3 Тесла – содержание гликозаминогликанов может быть оценено с помощью запаздывающего усиления с гадолинием (dGEMRIC) – и наличием таких секвенций как режим T2 или диффузионно-взвешенные изображения [9].

Преимуществом артроскопической диагностики является возможность прямой визуализации тканей сустава и перспективность выполнения одномоментных оперативных вмешательств. Для эндоскопической оценки используется система International Cartilage Repair Society (ICRS). Критериями раннего гонартроза по ICRS при эндоскопической оценке служат [46]: изменения хряща I–IV степени по ICRS в двух отделах сустава или II–IV степени по ICRS в одном отделе с отеком и размягчением хряща при исследовании крючком [9].

Комбинированные системы МРТ-оценки и эндоскопического исследования при раннем гонартрозе предложены F. Luyten и соавт. [41] и включают не

менее 2 эпизодов боли в течение 10 дней за прошедший год, рентгенологическую стадию по Kellgren-Lawrence не менее II и одну из двух морфохарактеристик: повреждение хряща I–IV степени по ICRS в двух отделах сустава или II–IV степени по ICRS в одном, с отеком и размягчением хряща и признаки дегенерации хряща и/или менисков и/или наличия зон повреждения костного мозга в субхондральной кости, выявляемые при МРТ [9].

Ультразвуковая диагностика состояния хрящевой ткани применяется реже для диагностики гонартроза, однако позволяет оценить коллагеновый каркас хрящевой ткани пораженного сустава [63, 64]. Перспективным является использование ультразвука частотой более 10 МГц, позволяющей оценивать количество протеогликанов в межклеточном матриксе, что, однако, также затруднительно на ранних стадиях ОА [65].

Биохимическая диагностика гонартроза – динамически развивающееся направление, однако на сегодняшний день до сих пор не выявлено высокоспецифичного маркера заболевания. Перспективные исследования свидетельствуют, что фрагменты С-концевого телопептида коллагена II типа (сСТХ-II) могут быть использованы в виде прогностического критерия, а олигомерный белок матрикса хряща (COMP) может свидетельствовать о наличии и прогрессировании гонартроза [66, 67].

Представленные сведения демонстрируют современные тенденции диагностики ОА в сторону наиболее раннего выявления патологического процесса. Учитывая недостаточную информативность рентгенографии и перспективные риски и осложнения артроскопического исследования, в клинике спортивной медицины целесообразно рекомендовать МРТ-исследование крупных суставов у спортсменов с клиническими признаками ОА.

Патогенетическое обоснование применения Алфлутопа в лечении остеоартроза у спортсменов

Задачами медикаментозной терапии ОА необходимо считать следующее: уменьшение интенсивности боли и воспаления, снижение частоты обострений и вовлечения новых суставов, снижение выраженности прогрессирования заболевания, и предотвращение инвалидности, улучшение качества жизни больного [2, 39, 68, 69, 70].

В терапии ОА используют лекарственные препараты, которые традиционно разделяют на две основные группы: симптом-модифицирующие (обезболивающие препараты и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и структурно-модифицирующие препараты замедленного действия.

К первой группе препаратов традиционно относят парацетамол и ингибиторы циклоксигеназы-2 вне зависимости от их селективности, глюкокортикоиды и опиоидные анальгетики [14]. Большинство рекомендаций клинических сообществ (Европейской антиревматической лиги – EULAR, Американского колледжа ревматологов – ACR), Международного общества по изучению ОА – OARSI) сходятся в необходимости назначения при ОА парацетамола и НПВС [3, 71, 72]. В лечении ОА препараты этого ряда должны применяться короткими курсами, учитывая хондронегативный эффект неселективных ингибиторов циклоксигеназы-2 и перспективно высокий риск развития осложнений при использовании селективных ингибиторов циклоксигеназы-2 [3, 18, 73], связанный с их гепато- и нефротоксичностью, а также возникновением на фоне их приема эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка, сердечно-сосудистых осложнений [3, 6, 74, 75, 76, 77].

В отношении парацетамола последний мета-анализ показал, что большая часть рандомизированных клинических испытаний парацетамола в качестве средства лечения хронической боли продолжались не более полугода, а достоверная эффективность зарегистрирована в благоприятном действии относительно функции, но не боли [3, 78]. Кроме этого, накоплен достаточный объем сведений (18880 исследований с участием около 700000 пациентов) о развитии широко спектра нежелательных явлений на фоне длительного приема парацетамола [79].

Вторая группа препаратов для лечения ОА – SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), которые отчасти снижают, в том числе, выраженность типичных для ОА симптомов, однако их основное действие направлено на замедление темпов его прогрессирования [6, 69]. Отличительной чертой SYSADOA является медленное наступление терапевтического эффекта (через 2–3 месяца), который, однако, сохраняется на протяжении 2–4 месяцев после их отмены [6]. Типичными представителями SYSADOA являются глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат (в комбинациях и монотерапии [7]), гиалуроновая кислота, диацерин, неомыляемые соединения авокадо и сои [14].

Таким образом, парадигма лечения ОА складывается из задач по снижению выраженности симптомов заболевания и патогенетической коррекции патофизиологического процесса [20], что в целом описывается требованием к применению «болезнь-модифицирующего» [24, 80] подхода в терапии ОА [14]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) [81], на основании анализа предложений различных экспертных групп, предложило консенсус в назначении НПВП, согласно которому обозначены осторожный подход в назначении НПВП и высокая эффективность терапии SYSADOA. При этом экспертами акцентируется внимание на том, что SYSADOA должны назначаться уже на первых этапах лечения ОА, а назначение НПВП показано для пациентов с недостаточным симптом-модифицирующим действием SYSADOA [3].

Последняя редакция алгоритма терапии ОА от ESCEO (2016 г.) рекомендует начинать лечение с SYSADOA, а парацетамол и НПВП использовать короткое время в случае необходимости [3].

Среди препаратов SYSADOA накоплен значительный опыт применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, инъекционное использование которых позволяет достичь более быстрого симптом-модифицирующего эффекта [3].

Патогенетическое лечение остеоартроза у спортсменов с позиции клинической эффективности

Алфлутоп – оригинальный противартрозный препарат для парентерального введения, содержащий в своем составе стерильный очищенный (делипидизированный и депротеинизированный) стандартизированный и стабилизированный биологически активный экстракт (0,01 мл) четырех морских рыб (шпрот североморский – *Sprattus sprattus*, мерланг черноморский – *Odontogadus merlangus euxinus*, пузанок черноморский – *Alosa tanaica nordmanni*, анчоус черноморский – *Engraulis encrasicolus ponticus*), разработанный в 1993 г. компанией Biotehnos S.A. (Румыния) [2, 3, 8, 14, 47, 82].

Химический состав Алфлутопа представлен ГАГ в виде протеогликанов и гликопротеидов (глюкуроновая кислота, хондроитина 6-сульфат, хондроитина 4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярными полипептидами (с малой молекулярной массой менее 50 кДа [6]), свободными аминокислотами, миоинозитолом, глицеро-

фосфолипидами (содержащими азот, серу, фосфор) и микроэлементами (Na, K, Fe, Ca, Mg, Cu, Mn, Zn) [2, 6, 8, 47].

Преимуществом натурального биологического происхождения Алфлутопа являются ксеноспецифические особенности химического строения молекулы хондроитина сульфата, а именно, разная степень сульфатирования, положение сульфатных групп, величина ионного заряда и молекулярная масса. Так, хондроитина сульфат, полученный из морских организмов (прежде всего из хрящевых и костных рыб), содержит малую долю сульфатных групп в четвертом положении и обладает высоким отрицательным зарядом, что наделяет его сродством к тканям человека. Хондроитина сульфат, полученный синтетическим путем, напротив, содержит три- и тетрасульфатные группы, что крайне не специфично для живых организмов [3].

Механизм действия Алфлутопа связан с уменьшением высвобождения интерлейкинов 6 и 8 [3, 7, 47], которые индуцируют клеточную инфильтрацию при воспалительных процессах [82]. Кроме этого, при применении Алфлутопа значительно (на 56 %) снижается продукция VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) [3, 7, 82, 83, 84], что приводит к снижению выраженности неоангиогенеза и аутокринной стимуляции хондроцитов.

Было показано, что использование Алфлутопа оказывает благоприятное действие на пролиферацию и модуляцию внеклеточного белка TGF- β – важнейшего модулятора гомеостаза хрящевой ткани [3], уравновешенный пул которого обеспечивает, в свою очередь, клеточную регенерацию хрящевой ткани [3, 47, 53], что благотворно влияет на течение ОА на фоне интенсификации связей между клетками и внеклеточным матриксом путем сверхэкспрессии интегринов $\alpha 2\beta 1$ [3]. Пролиферативный статус хондроцитов повышается за счет стимуляции Алфлутопом синтеза ДНК [3] и митозов первичного цикла хондроцитов соответственно [47]. Регенераторный эффект Алфлутопа подтверждается его влиянием на увеличение синтеза агрекана и гиалуронана (активация экспрессии мРНК гиалуронансинтазы – HAS-1), а также активацию основного регулятора транскрипции, необходимого для образования суставного хряща [47, 85].

Антиоксидантное действие Алфлутопа связано с повышением активности SOD [47] и каталазы [13, 14], что препятствует деструктивному влиянию на хрящевую ткань оксидантного стресса [47, 53, 86] и снижает выраженность воспалительных реакций [53, 85, 86]. Кроме этого, антиоксидантный эффект Алфлутопа связан со снижением содержания внутриклеточного пероксиданиона, пероксида водорода и омега-3 жирных кислот [24, 47, 53].

Алфлутоп обладает дозозависимым эффектом в отношении ингибирования гиалуронидазы [3, 87–92] и иных протеаз, ответственных за каскад деградации ядерного белка агрекана.

По результатам более 20 клинических испытаний Алфлутоп показал высокую эффективность в терапии гонартрозов, коксартрозов, остеохондроза, спондилеза, артроза мелких суставов рук и ног, хронической люмбагии, хронических артритов, посттравматических осложнений со стороны суставов нижних конечностей, периартритов, травматических дистозов, спортивных травм позвоночника, послеоперационных осложнений лечения экструдий межпозвоночных дисков, в восстановительном периоде после оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате [82].

Резюмируя результаты изучения действия Алфлутопа при ОА за более чем двадцатилетнюю историю и подводя итог клинических испытаний, в которых при-

няли участие более 5000 человек, можно выделить ряд клинических эффектов Алфлутопа:

- анальгетический эффект и возможность снижения дозировок принимаемых НПВП или полной их отмены [6, 7, 8, 24, 82, 90, 93–98] при лечении гонартроза, коксартроза, плечелопаточного периартроза [1], дорсопатий [7, 95, 99], в том числе при наличии невропатического компонента болевого синдрома [5];
- вторичный миорелаксирующий эффект [47];
- противовоспалительный эффект [6, 7, 8, 24, 82, 98];
- структурно-модифицирующий эффект [2, 8, 47], подтвержденный рентгенологическим [2, 87, 100], ультразвуковым [8, 82] и МРТ [47, 82, 100, 101] исследованием в отношении прогрессирования сужения межсуставной щели и остеофитоза [8].

Развитие перечисленных клинических эффектов доказано приводит к увеличению объема движений [3, 10], увеличению толщины хряща, выстилающего суставные поверхности [24, 47], и улучшению качества жизни пациентов с ОА [47].

Представляется необходимым отдельно отметить эффективность Алфлутопа в терапии ОА у спортсменов. Так, применение хондропротекторной терапии у спортсменов с ОА способствует снижению выраженности болевого синдрома, улучшает функциональную активность пораженной конечности, повышает спортивную активность и качество жизни, увеличивает силу мышц пораженной конечности. Клиническая эффективность хондропротекторной терапии при ОА у спортсменов подтверждается ультрасонографическими признаками восстановления структуры гиалинового хряща коленного сустава [20].

Патогенетическое лечение остеоартроза у спортсменов с позиции доказательной медицины

Основной компонент препарата Алфлутоп – хондроитина сульфат – высокомолекулярный полисахарид (ММ 10000–40000 ММ) обладает высоким хондропротекторным эффектом (уровень доказательности 1А на основании 13 клинических испытаний) [8].

Патогенетическое лечение остеоартроза у спортсменов с позиции безопасности терапии

В ряде исследований был доказан высокий профиль безопасности препарата Алфлутоп [82] – в процессе его использования не было зарегистрировано ни у одного пациента отклонений от нормальных значений показателей общего (гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов) и биохимического (глюкозы, билирубина, креатинина, трансаминаз) анализов крови [96]. При оценке гепатотоксичных эффектов не было выявлено отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели печени при терапии Алфлутопом в течение трех месяцев, в том числе при его применении у пациентов со стеатозом [35].

При комбинированном применении Алфлутопа и НПВП показано, что Алфлутоп снижает продолжительность заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой желудка, вызванных приемом НПВП, что, вероятно, связано с восстановлением нормального синтеза простагландинов, нарушенного приемом НПВП [37, 47, 82].

У пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями дыхательных путей, которым противопоказан ряд НПВП, применение Алфлутопа не вызвало усугубления сопутствующих симптомов на фоне достижения должного терапевтического эффекта лечения основного заболевания [96].

Безопасность и устойчивость клинических эффектов Алфлутопа при повторных курсах терапии доказана по результатам пятилетнего исследования [97].

Патогенетическое лечение остеоартроза у спортсменов с позиции допинг-контроля

Хондроитина сульфат [20], как иные компоненты препарата Алфлутоп, не входит в актуальный перечень WADA, что позволяет использовать препарат для терапии ОА у спортсменов вне зависимости от их уровня спортивного мастерства и предстоящих соревновательных мероприятий.

Схема патогенетического лечения остеоартроза у спортсменов

Назначение Алфлутопа при ОА базируется на ряде принципов. Прежде всего, целесообразно максимально раннее его назначение [20, 82] в течение 3 недель не менее двух раз в год [20]. Большой положительный терапевтический эффект наблюдается при комбинированном применении (внутримышечно и внутрисуставно), чем исключительно при внутримышечном или внутрисуставном введении препарата [82]. Однако при внутрисуставном введении (при его практической возможности осуществления) не исключен риск развития септических осложнений [14], что в большей степени ограничивает этот путь введения. Положительная динамика течения субъективных симптомов наблюдается уже через шесть месяцев после первого курса терапии Алфлутопом [3].

При ОА Алфлутоп вводят внутримышечно глубоко по 1 мл в день в течение 20 дней. При поражении крупных суставов используется внутрисуставной путь введения: показано вводить 1–2 мл внутрисуставно с интервалом 3–4 дня 5–6 раз в каждый сустав.

Алфлутоп не используется для лечения лиц младше 18 лет.

Немедикаментозная коррекция функциональных нарушений крупных суставов в спортивной медицине

Наибольшую роль среди методов немедикаментозных методов коррекции нарушений, прежде всего, биомеханической функции сустава играет своевременное информирование пациентов о течении и мерах профилактики развития и прогрессирования ОА. Участие пациентов в образовательных программах и «школах» ОА значительно повышает приверженность пациента к лечению (комплаенс), повышает качество жизни, способствует снижению потребности в приеме НПВП, потенцирует эффекты анальгетической терапии [93]. Важную роль в составе образовательных программ играют рекомендации по занятиям лечебной физкультурой, коррекции массы тела, подбору и использованию технических средств реабилитации (опорных тростей, костылей и прочего) [7].

Таким образом, применение Алфлутопа, наряду с немедикаментозными средствами, в лечении и реабилитации спортсменов с артралгическим болевым синдромом в области плечевого, коленного и голеностопного сустава демонстрирует свою высокую клиническую эффективность. Препарат с успехом может применяться в клинической практике врачей спортивной медицины, терапевтов, травматологов-ортопедов, специалистов в области медицинской реабилитации и восстановительной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каличкина Е.В. Алфлутоп в комплексной терапии плечелопаточного болевого синдрома // Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 4, приложение 1. С. 24–25.
2. Светлова М.С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение) // Медицинский совет. 2017. № 1S. С. 108–112.
3. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 138–145.
4. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011. Vol. 377, No 9783. P. 2115–2126. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
5. Impact of persistent hip or knee pain on overall health status in elderly people: a longitudinal population study / J. Dawson, L. Linsell, K. Zondervan, P. Rose, A. Carr, T. Randall, R. Fitzpatrick // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 55, No 3. P. 368–374. DOI: 10.1002/art.21180.
6. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата / Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 5. С. 532–538. URL: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>.
7. Широкова И. Рациональная терапия остеоартрита – путь к снижению инвалидизации: [интервью с проф. А.М. Лиля] // Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и медицинской техники. 2017. № 3. С. 43–46.
8. Пешехонова Л.К., Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Оценка роли Алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни // Медицинский совет. 2016. № 11. С. 100–104.
9. Корнилов Н.Н., Денисов А.А. Парадигма раннего гонартроза: обзор современных возможностей диагностики и лечения (часть 1) // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 12–2. С. 238–243.
10. Комплексная реабилитация спортсменов с заболеваниями суставов и периартикулярных тканей с использованием лечебных физических факторов / Е.В. Тицкая, И.И. Антипова, Л.В. Барабаш, Н.Г. Абдулкина, А.О. Наумов, О.В. Достовалова, Е.В. Замулина // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 6. С. 8.
11. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования: [предварительные результаты] / Е.А. Галушко, Т.Ю. Большакова, И.Б. Виноградова, О.Н. Иванова, О.М. Лесняк, Л.В. Меньшикова, Т.Н. Петрачкова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 11–17.
12. Osteoarthritis / S. Glyn-Jones, A.J. Palmer, R. Agricola, A.J. Price, T.L. Vincent, H. Weinans, A.J. Carr // Lancet. 2015. Vol. 386, No 9991. P. 376–387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
13. Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27, No 6. P. 1513–1517.
14. Светлова М.С. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов // Современная ревматология. 2012. № 3. С. 44–49.
15. Насонова В.А., Цветкова Е.С. Фармакотерапия остеоартроза // Лечащий врач. 2004. № 7. URL: <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531510/> (дата обращения: 05.04.2017).
16. Sex-specific gait patterns of older adult with knee osteoarthritis: results from the Baltimore longitudinal study of aging / S.U. Ko, E.M. Simonsick, L.M. Husson, L. Ferrucci // Curr. Gerontol. Geriatr. Res. 2011. Vol. 2011, No 175763. DOI: 10.1155/2011/175763.
17. Bannuri R.R., Dasi U.R., McAlindon T.E. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Osteoarthr. Cartilage. 2010. Vol. 18, No Suppl. 2. P. S250.
18. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 8. С. 539–543.
19. Волевая саморегуляция и эмоциональное выгорание у профессиональных спортсменов-самбистов, перенесших спортивные травмы / Д.Р. Миков, В.Г. Черкасова, С.В. Муравьев, П.Н. Чайников, А.М. Кулеш // Спортивная медицина: наука и практика. 2018. Т. 8, № 1. С. 70–76. DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.1.70.
20. Опыт применения хондроитин-сульфата в восстановительном лечении посттравматической хондропатии коленных суставов у спортсменов игровых видов спорта / А.В. Смоленский, Н.В. Капустина, М.В. Сахарова, Х.А. Абдувосидов, Е.Н. Запольнова // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 4. С. 61–67.
21. Влияние посттравматической хондропатии на функциональное состояние коленных суставов у спортсменов игровых видов спорта / Н.В. Капустина, А.В. Смоленский, М.В. Сахарова, Х.А. Абдувосидов, Е.Н. Запольнова // Лечебная физкультура и спортивная медицина.

2013. № 9 (117). С. 16-22.
22. Капустина Н.В., Запольнова Е.Н. Биомеханическая характеристика околосуставных мышц у спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18, № 1. С. 83-89.
 23. Сахебозамани М. Влияние физической реабилитации на качество жизни и физическую работоспособность спортсменов с травмами нижних конечностей : автореф. дис. ... канд. пед. наук : 13.00.04, 14.00.51 / Рос. гос. ун-т физ. культуры, спорта и туризма. М., 2004. 25 с.
 24. Комплексное лечение больных с вторичным остеоартрозом височно-нижнечелюстного сустава / А.Ф. Сулимов, В.В. Фелькер, Р.К. Савченко, С.И. Аскенов // Российский стоматологический журнал. 2012. № 1. С. 52-54.
 25. De Leeuw R. Internal derangements of the temporomandibular joint // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. 2008. Vol. 20, No 2. P. 159-168. DOI: 10.1016/j.coms.2007.12.004.
 26. Dimitroulis G. The prevalence of osteoarthritis in cases of advanced internal derangement of the temporomandibular joint: a clinical, surgical and histological study // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2005. Vol. 34, No 4. P. 345-349.
 27. Hase M. Adhesions in the temporomandibular joint: formation and significance // Aust. Dent. J. 2002. Vol. 47, No 2. P. 163-169.
 28. Башкиров В.Ф. Возникновение и лечение травм у спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1981. 224 с.
 29. Макарова Г.А. Практическое руководство для спортивных врачей. Ростов н/Д.: БАРО-ПРЕСС, 2002. 796 с.
 30. Макмаон П. Спортивная травма: диагностика и лечение / под ред. А.В. Чоговадзе, Л.А. Бутченко. М.: Медицина, 1984. 383 с.
 31. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С., Zubovskiy D.K. Спортивная физиотерапия : [для слушателей фак. проф. переподгот. и повышения квалификации]. СПб.: Изд-во Военно-мед. акад. им. С.М. Кирова, 2009. 316 с.
 32. Спортивная медицина : рук. для врачей / под ред. А.В. Чоговадзе, Л.А. Бутченко. М.: Медицина, 1984. 383 с.
 33. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // Postgrad. Med. 2009. Vol. 121, No 6. P. 9-20. DOI: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
 34. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, No 9. P. 3177-3183. DOI: 10.1210/jc.2014-1043.
 35. Бобро Л.Н. Аспекты безопасности применения хондропротекторов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. Т. 17, вип. 1 (57). С. 24-27.
 36. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. 2010. № 4 (54). С. 8-16.
 37. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутона у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией // Фарматека. 2005. № 20. С. 125-128.
 38. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология. 2010. № 3. С. 48-51.
 39. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз : практ. рук. Киев : Морион, 2003. 448 с.
 40. Ioan-Facsinay A., Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the intrapatellar fat pad // Arthritis Res. Ther. 2013. Vol. 15, No 6. P. 225. DOI: 10.1186/ar4422.
 41. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee / F.P. Luyten, M. Denti, G. Filardo, E. Kon, L. Engebretsen // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2012. Vol. 20, No 3. P. 401-406. DOI: 10.1007/s00167-011-1743-2.
 42. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative / E.M. Hensor, B. Dube, S.R. Kingsbury, A. Tennant, P.G. Conaghan // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2015. Vol. 67, No 1. P. 40-47. DOI: 10.1002/acr.22418.
 43. Felson D.T., Hodgson R. Identifying and treating preclinical and early osteoarthritis // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2014. Vol. 40, No 4. P. 699-710. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.07.012.
 44. Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. 2011. № 0, спец. вып.: Болевой синдром. С. 6-11.
 45. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы) // Научно-практическая ревматология. 2011. № 1. С. 50-57.
 46. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment / T. Dimitroulas, R.V. Duarte, A. Behura, G.D. Kitas, J.H. Raphael // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44, No 2. P. 145-154. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.011.
 47. Мамчур В.И., Носивец Д.С. Фармакологические свойства и клиническая эффективность препарата Алфлутоп при лечении патологии опорно-двигательного аппарата // Травма. 2018. Т. 19, № 1. С. 34-40. URL: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.1.19.2018.126660>.
 48. Proliferation and differentiation potential of chondrocytes from osteoarthritic patients / T. Tallheden, C. Bengtsson, C. Brantsing, E. Sjögren-Jansson, L. Carlsson, M. Brittberg, A. Lindahl // Arthritis Res. Ther. 2005. Vol. 7, No 3. P. R560-R568. DOI: 10.1186/ar1709.
 49. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Д.Г. Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза: учеб. пособие. СПб.: ВВМ, 2006. 36 с.
 50. Interleukin-1 in combination with oncostatin M upregulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair / H.E. Barksby, W. Hui, I. Wappler, H.N. Peters, J.M. Milner, C.D. Richards, T.E. Cawston, A.D. Rowan // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54, No 2. P. 540-550. DOI: 10.1002/art.21574.
 51. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis / M.J. Benito, D.J. Veale, O. FitzGerald, W.B. van den Berg, B. Bresnihan // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64, No 9. P. 1263-1267. DOI: 10.1136/ard.2004.025270.
 52. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation / A. Fraser, U. Fearon, R.C. Billingham, M. Ionescu, R. Reece, T. Barwick, P. Emery, A.R. Poole, D.J. Veale // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48, No 11. P. 3085-3095. DOI: 10.1002/art.11331.
 53. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures / L. Olariu, N. Pyatigorskaya, B. Dumitriu, A. Pavlov, A.M. Vacaru, A. Vacaru // Romanian Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22, No 6. P. 12047-12053.
 54. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптома и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата / Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, № 2. С. 174-177. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
 55. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients / X. Ayral, E.H. Pickering, T.G. Woodworth, N. Mackillop, M. Dougados // Osteoarthritis Cartilage. 2005. Vol. 13, No 5. P. 361-367. DOI: 10.1016/j.joca.2005.01.005.
 56. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6, No 11. P. 625-635. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159.
 57. Altman R.D. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1987. Vol. 65. P. 31-39.
 58. Radiographic joint space narrowing in osteoarthritis of the knee: relationship to meniscal tears and duration of pain / W.P. Chan, G.S. Huang, S.M. Hsu, Y.C. Chang, W.P. Ho // Skeletal Radiol. 2008. Vol. 37, No 10. P. 917-922. DOI: 10.1007/s00256-008-0530-8.
 59. Joint space narrowing, body mass index, and knee pain: the ROAD study (OAC1839R1) / S. Muraki, T. Akune, Y. En-Yo, M. Yoshida, T. Suzuki, H. Yoshida, H. Ishibashi, F. Tokimura, S. Yamamoto, S. Tanaka, K. Nakamura, H. Kawaguchi, H. Oka, N. Yoshimura // Osteoarthritis Cartilage. 2015. Vol. 23, No 6. P. 874-881. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.011.
 60. Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs / H. Oka, S. Muraki, T. Akune, A. Mabuchi, T. Suzuki, H. Yoshida, S. Yamamoto, K. Nakamura, N. Yoshimura, H. Kawaguchi // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16, No 11. P. 1300-1306. DOI: 10.1016/j.joca.2008.03.011.
 61. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) / D.J. Hunter, G.H. Lo, D. Gale, A.J. Grainger, A. Guermazi, P.G. Conaghan // Ann Rheum. Dis. 2008. Vol. 67, No 2. P. 206-211. DOI: 10.1136/ard.2006.066183.
 62. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis / C.G. Peterfy, A. Guermazi, S. Zaim, P.F. Tirman, Y. Miaux, D. White, M. Kothari, Y. Lu, K. Fye, S. Zhao, H.K. Genant // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12, No 3. P. 177-190. DOI: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
 63. Quantitative assessment of articular cartilage using high-frequency ultrasound: research findings and diagnostic prospects / H.J. Nieminen, Y. Zheng, S. Saarakkala, Q. Wang, J. Toyras, Y. Huang, J. Jurvelin // Crit. Rev. Biomed. Eng. 2009. Vol. 37, No 6. P. 461-494.
 64. Ultrasonic evaluation of acute impact injury of articular cartilage in vitro / T. Virén, M. Timonen, H. Tyrväinen, V. Tiitu, J.S. Jurvelin, J. Töyräs // Osteoarthritis Cartilage. 2012. Vol. 20, No 7. P. 719-726. DOI: 10.1016/j.joca.2012.03.018.
 65. Pre-Osteoarthritis: Definition and Diagnosis of an Elusive Clinical Entity / L. Ryd, M. Brittberg, K. Eriksson, J.S. Jurvelin, A. Lindahl, S. Marlovits, P. Möller, J.B. Richardson, M. Steinwachs, M. Zenobi-Wong // Cartilage. 2015. Vol. 6, No 3. P. 156-165. DOI: 10.1177/1947603515586004.
 66. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review / F.S. Hosnijeh, J. Runhaar, J.B. van Meurs, S.M. Bierma-Zeinstra // Maturitas. 2015. Vol. 82, No 1. P. 36-49. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.004.
 67. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK / W.E. van Spil, P.M. Welsing, S.M. Bierma-Zeinstra, J.W. Bijlsma, L.D. Roorda, H.A. Cats, F.P. Lafeber // Osteoarthritis

- Cartilage. 2015. Vol. 23, No 8. P. 1388-1397. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.023.
68. Алексеева Л.И. Терапия остеоартроза с позиций доказательной медицины // *Consilium Medicum*. 2007. № 8. С. 14.
 69. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11, № 4. С. 201-205.
 70. Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология*. 2000. № 2. С. 36-45.
 71. EULAR Recommendations 2005: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Doherty, B. Bannwarth, J.W. Bijlsma, P. Dieppe, K. Gunther, H. Hauselmann, G. Herrero-Beaumont, P. Kaklamani, S. Lohmander, B. Leeb, M. Lequesne, B. Mazieres, E. Martin-Mola, K. Pavelka, A. Pendleton, L. Punzi, U. Serni, B. Swoboda, G. Verbruggen, I. Zimmerman-Gorska, M. Dougados; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT // *Ann. Rheum. Dis*. 2003. Vol. 62, No 12. P. 1145-1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
 72. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan, N.K. Arden, F. Berenbaum, S.M. Bierma-Zeinstra, G.A. Hawker, Y. Henrotin, D.J. Hunter, H. Kawaguchi, K. Kwok, S. Lohmander, F. Rannou, E.M. Roos, M. Underwood // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, No 3. P. 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
 73. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage / L. Blot, A. Marcellis, J.P. Devogelaer, D.H. Manicourt // *Br. J. Pharmacol*. 2000. Vol. 131, No 7. P. 1413-1421. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703710.
 74. The IPSON study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip / F. Boureau, H. Schneid, N. Zeghari, R. Wall, P. Bourgeois // *Ann. Rheum. Dis*. 2004. Vol. 63, No 9. P. 1028-1034. DOI: 10.1136/ard.2003.011403.
 75. Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Rheum. Dis*. 2004. Vol. 63, No 8. P. 901-907. DOI:10.1136/ard.2003.018531.
 76. Остеоартроз в практике врача-терапевта / А.Л. Верткин, Л.И. Алексеева, А.В. Наумов, В.С. Иванов, М.М. Шауилова, О.И. Мендель // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16, № 7. С. 476-480.
 77. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee / G.M. van Dijk, C. Veenhof, S. Schellevis, H. Hulsmans, J.P. Bakker, H. Arwert, J.H. Dekker, G.J. Lankhorst, J. Dekker // *BMC Musculoskelet. Disord*. 2008. Vol. 9. P. 95. DOI: 10.1186/1471-2474-9-95.
 78. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J.A. Ivorra, M. del Carmen Trabado, F.J. Blanco, P. Benito, E. Martín-Mola, J. Paulino, J.L. Marengo, A. Porto, A. Laffon, D. Araújo, M. Figueroa, J. Branco // *Arthritis Rheum*. 2007. Vol. 56, No 2. P. 555-567. DOI: 10.1002/art.22371.
 79. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies / E. Roberts, V. Delgado Nunes, S. Buckner, S. Latchem, M. Constanti, P. Miller, M. Doherty, W. Zhang, F. Birrell, M. Porcheret, K. Dziedzic, I. Bernstein, E. Wise, P.G. Conaghan // *Ann. Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75, No 3. P. 552-559. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
 80. Голубев Г., Криштейн О. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии // *Международный журнал медицинской практики*. 2005. № 2. С. 30-49.
 81. 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) / O. Bruyère, C. Cooper, J.P. Pelletier, J. Branco, M. Luisa Brandi, F. Guillemin, M.C. Hochberg, J.A. Kanis, T.K. Kvien, J. Martel-Pelletier, R. Rizzoli, S. Silverman, J.Y. Reginster // *Semin. Arthritis Rheum*. 2014. Vol. 44, No 3. P. 253-263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 82. Хасенова Г.П. Алфлутоп в практике врача (обзор литературы) // *Международный неврологический журнал*. 2017. № 6 (92). С. 84-92. DOI: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111592.
 83. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation / L. Olariu, B. Dumitriu, E. Buse, N. Rosoiu // *Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences*. 2015. Vol. 4, No 2. P. 7-17.
 84. Баранцевич Е.П. Рациональная терапия дорсалгий // *Manage pain*. 2017. № 2. С. 49-53.
 85. Original Romanian product involved in cellular chondro-modulatory mechanisms / L. Olariu, A. Vacaru, N. Pyatigorskaya, A.M. Vacant, A. Pavlov, B. Dumitriu, D.M. Ene, L.M. Craciun. *Euroinvent medalia de aur. Catalog EUROINVENT*, 2016. 437 p.
 86. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation / L. Olariu, B. Dumitriu, E. Buse, N. Rosoiu // *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences*. 2015. Vol. 4, № 2. P. 7-18.
 87. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом / Л. Гроппа, И. Мынзату, М. Карасава [и др.] // *Клиническая ревматология*. 1995. № 3. С. 20-22.
 88. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата Алфлутоп в лечении остеоартроза // *Научно-практическая ревматология*. 1996. № 4. С. 40-43.
 89. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза // *Научно-практическая ревматология*. 2001. № 2. С. 51-53.
 90. Алфлутоп в терапии остеоартроза / Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Т.Б. Лобжанидзе, О.В. Пушкова, М.В. Северинова, Э.С. Мач, Д.В. Решетняк // *Научно-практическая ревматология*. 2004. № 3. С. 52-54.
 91. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения Алфлутопа в клинической практике // *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 5. С. 64-66.
 92. Светлова М.С. Длительная терапия алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение) // *Русский медицинский журнал*. 2014. № 7: Ревматология. С. 504-508.
 93. Мясоедова Л.И., Лапшина С.А., Мухина Р.Г. Эффективность образовательных программ в улучшении качества жизни и снижении интенсивности болевого синдрома у амбулаторных пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов // *Остеопороз и остеопатия*. 2016. Т. 19, № 2. С. 106.
 94. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность Алфлутопа при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование) // *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 2. С. 33-36.
 95. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // *Неврология и ревматология* : прил. к журн. «Consilium medicum». 2010. № 2. С. 26-29.
 96. Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Применение Алфлутопа при вертеброгенных болевых синдромах у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой // *Международный неврологический журнал*. 2011. № 1 (39). С. 71-73.
 97. Светлова М.С., Игнатьев В.К. Применение Алфлутопа в лечении больных остеоартрозом // *Клиническая медицина*. 2004. Т. 82, № 6. С. 52-55.
 98. Алфлутоп®: инъекционный хондропротектор в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов : статьи : научное доосье 2005-2008 гг. [М.] : Росфарм, [2008]. 120 с.
 99. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной лomboишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // *Научно-практическая ревматология*. 2004. № 4. С. 80-84.
 100. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом, по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава / Н.И. Коршунов, В.В. Марасаев, Э.Я. Баранова, Н.И. Парусова, Л.Н. Луцкова // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11, № 23: Ревматология. С. 1320-1323.
 101. Коршунов Н.И., Баранова З.Я., Парусова Н.И. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом // *Российская ревматология*. 1998. № 2. С. 26-31.

REFERENCES

1. Kalichkina E.V. Alflutop v kompleksnoi terapii plechelopatochnogo bolevoogo sindroma [Alflutop in complex therapy of the humeroscapular pain syndrome]. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2011, vol. 4, no. Supplement 1, pp. 24-25. (in Russian)
2. Svetlova M.S. Rentgenologicheskoe progressivnoe osteoartrita kolennykh sustavov na fone dlitel'nogo lecheniya Alflutopom (5-letnee nabludenie) [Roentgenological progression of the knees through prolonged treatment with Alflutop (5-year observation)]. *Meditsinskii Sovet*, 2017, no. 1S, pp. 108-112. (in Russian)
3. Chichasova N.V. Sovremennaya terapiya osteoartroza. Alflutop v klinicheskoi praktike: eksperimentalnye i klinicheskie dannye [Modern therapy of osteoarthritis. Alflutop in clinical practice: experimental and clinical data]. *Meditsinskii Sovet*, 2017, no. 17, pp. 138-145. (in Russian)
4. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Laffon F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, vol. 377, no. 9783, pp. 2115-2126. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
5. Dawson J., Linsell L., Zondervan K., Rose P., Carr A., Randall T., Fitzpatrick R. Impact of persistent hip or knee pain on overall health status in elderly people: a longitudinal population study. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 53, no. 3, pp. 368-374. DOI: 10.1002/art.21180.
6. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A., Pravdiuk N.G., Denisov L.N. Mnogotsentrovoye

- slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie simptom- i strukturno-modifitsiruushchego deistviia preparata Alflutop u bolnykh osteoartrozom kolennykh sustavov. Soobshchenie 1 – Otsenka simptom-modifitsiruushchego deistviia preparata [Multicenter blind randomized placebo-controlled study of symptom- and structure-modifying effect of Alflutop preparation in patients with osteoarthritis of the knees. Report 1 – Evaluation of the preparation symptom-modifying effect]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2013, vol. 51, no. 5, pp. 532-538. (in Russian) URL: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>.
7. Shirokova I. Ratsionalnaia terapiia osteoartrita – put k snizheniiu invalidizatsii [Rational therapy for osteoarthritis – a way to reduce disability. Interview with Prof. A.M. Leela]. *Remedium. Zhurnal o Rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoj tekhniki*, 2017, no. 3, pp. 45-46. (in Russian)
 8. Peshekhonova L.K., Krasiukov P.A., Peshekhonov D.V. Otsenka roli Alflutopa v terapii osteoartroza: pokazaniia, klinicheskaiia effektivnost, perenosimost i vliianie na kachestvo zhizni [Evaluation of Alflutop role in osteoarthritis therapy: indications, clinical effectiveness, tolerability and impact on quality of life]. *Meditsinskii Sovet*, 2016, no. 11, pp. 100-104. (in Russian)
 9. Komilov N.N., Denisov A.A. paradigma rannego gonartroza: obzor sovremennykh vozmozhnostei diagnostiki i lecheniia (chast 1) [The paradigm of early gonarthrosis: review of the current possibilities of diagnosis and treatment (Part 1)]. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2017, vol. 89, no. 12-2, pp. 238-243. (in Russian)
 10. Titskaia E.V., Antipova I.I., Barabash L.V., Abdulkina N.G., Naumov A.O., Dostovalova O.V., Zamulina E.V. Kompleksnaia rehabilitatsiia sportsmenov s zabolevaniiami sustavov i periartikuliarnykh tkanei s ispolzovaniem lechebnykh fizicheskikh faktorov [Complex rehabilitaton of sportsmen with the diseases of joints and peri-articular tissues using therapeutic physical factors]. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2013, no. 6, 8 p. (in Russian)
 11. Galushko E.A., Bolshakova T.Iu., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesniak O.M., Menshikova L.V., Petrachkova T.N., Erdes Sh.F. Struktura revmaticheskikh zabolevanii sredi vzroslogo naseleniia rossii po dannym epidemiologicheskogo issledovaniia: predvaritelnye rezultaty [Structure of rheumatic diseases in the adult population of Russia by the data of an epidemiologic study. Preliminary results]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2009, no. 1, pp. 11-17. (in Russian)
 12. Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R., Price A.J., Vincent T.L., Weinans H., Carr A.J. Osteoarthritis. *Lancet*, 2015, vol. 386, no. 9991, pp. 376-387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
 13. Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.*, 2000, vol. 27, no. 6, pp. 1513-1517.
 14. Svetlova M.S. Patogeneticheskoe lechenie osteoartroza kolennykh sustavov [Pathogenetic treatment of the knee osteoarthritis]. *Sovremennaia Revmatologiya*, 2012, no. 3, pp. 44-49. (in Russian)
 15. Nasonova V.A., Tsvetkova E.S. Farmakoterapiia osteoartroza [Osteoarthritis pharmacotherapy]. *Lechashchii Vrach*, 2004, no. 7. (in Russian) URL: <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531510/> (accessed 05.04.2017).
 16. Ko S.U., Simonsick E.M., Husson L.M., Ferrucci L. Sex-specific gait patterns of older adult with knee osteoarthritis: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.*, 2011, vol. 2011, no. 175763. DOI: 10.1155/2011/175763.
 17. Bannuri R.R., Dasi U.R., McAlindon T.E. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr. Cartilage*, 2010, vol. 18, no. Suppl. 2, pp. S250.
 18. Chichasova N.V. Lechenie osteoartroza: vliianie na khriashchevuiu tkan razlichnykh protivovospalitelnykh preparatov [Osteoarthritis treatment: the effect of various anti-inflammatory preparations on the cartilage tissue]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 2005, vol. 13, no. 8, pp. 539-545. (in Russian)
 19. Mikov D.R., Cherkasova V.G., Muravev S.V., Chainikov P.N., Kulesh A.M. Volevaia samoregulatsiia i emotsionalnoe vygoranie u professionalnykh sportsmenov-sambistov, perenessikh sportivnye travmy [Strong-willed self-regulation and emotional burnout in professional sambo sportsmen who have suffered sports injuries]. *Sportivnaia Meditsina: Nauka i Praktika*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 70-76. (in Russian) DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.1.70.
 20. Smolenskii A.V., Kapustina N.V., Sakharova M.V., Abduvosidov Kh.A., Zapolnova E.N. Opyt primeniia khondroitin-sulfata v vosstanovitelnom lechenii posttravmaticheskoi khondropatii kolennykh sustavov u sportsmenov igrovyykh vidov sporta [The experience of using chondroitin sulfate in rehabilitative treatment of the knee in sportsmen of game-type sports]. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 61-67. (in Russian)
 21. Kapustina N.V., Smolenskii A.V., Sakharova M.V., Abduvosidov Kh.A., Zapolnova E.N. Vliianie posttravmaticheskoi khondropatii na funktsionalnoe sostoianie kolennykh sustavov u sportsmenov igrovyykh vidov sporta [The effect of posttraumatic chondropathy on the knee functional condition in sportsmen of game-type sports]. *Lechebnaia Fizkultura i Sportivnaia Meditsina*, 2013, no. 9 (117), pp. 16-22. (in Russian)
 22. Kapustina N.V., Zapolnova E.N. Biomekhanicheskaiia kharakteristika okolosustavnykh myshts u sportsmenov s posttravmaticheskoi khondropatiei kolennykh sustavov [Biomechanical characteristics of periarticular muscles in sportsmen with the knee posttraumatic chondropathy]. *Rossiiskii Zhurnal Biomekhaniki*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 83-89. (in Russian)
 23. Sakhebozamani M. Vliianie fizicheskoi rehabilitatsii na kachestvo zhizni i fizicheskuiu rabotosposobnost sportsmenov s travmami nizhnikh konechnostei. Avtoref. Diss. kand. ped. nauk [The effect of physical rehabilitation on the quality of life and physical efficiency of sportsmen with injuries of the lower limbs]. Synopsi Cand. ped. sci. diss. Moscow, 2004, 25 p. (in Russian)
 24. Sulimov A.F., Felker V.V., Savchenko R.K., Askenov S.I. Kompleksnoe lechenie bolnykh s vtorignym osteoartrozom visochno-nizhnecheliustnogo sustava [Complex treatment of patients with secondary osteoarthritis of the temporomandibular joint]. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*, 2012, no. 1, pp. 32-34. (in Russian)
 25. De Leeuw R. Internal derangements of the temporomandibular joint. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, 2008, vol. 20, no. 2, pp. 159-168. DOI: 10.1016/j.coms.2007.12.004.
 26. Dimitroulis G. The prevalence of osteoarthritis in cases of advanced internal derangement of the temporomandibular joint: a clinical, surgical and histological study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2005, vol. 34, no. 4, pp. 345-349.
 27. Hase M. Adhesions in the temporomandibular joint: formation and significance. *Aust. Dent. J.*, 2002, vol. 47, no. 2, pp. 163-169.
 28. Bashkirov V.F. Vozniknovenie i lechenie travm u sportsmenov [Occurrence and treatment of injuries in sportsmen]. M., Fizkultura i Sport, 1981, 224 p. (in Russian)
 29. Makarova G.A. *Prakticheskoe rukovodstvo dlia sportivnykh vrachei* [Practical guide for sports physicians]. Rostov n/D., BARO-PRESS, 2002, 796 p. (in Russian)
 30. MacMaon P. Current diagnosis and treatment in sports medicine. New York, 2007. Russ. ed.: Makmaon P. *Sportivnaia travma: diagnostika i lechenie*. Moscow, Praktika, 2011, 366 p. (in Russian)
 31. Ponomarenko G.N., Ulashchik V.S., Zubovskii D.K. *Sportivnaia fizioterapiia* [Sports Physiotherapy]. SPb., Izd-vo Voenno-med. Akad. im. S.M. Kirova, 2009, 316 p. (in Russian)
 32. Chogovadze A.V., Butchenko L.A., editors. *Sportivnaia meditsina: rukovodstvo dlia vrachei* [Sports Medicine: manual for physicians]. M., Meditsina, 1984, 383 p. (in Russian)
 33. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.*, 2009, vol. 121, no. 6, pp. 9-20. DOI: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
 34. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, vol. 99, no. 9, pp. 3177-3183. DOI: 10.1210/jc.2014-1043.
 35. Bobro L.N. Aspekty bezopasnosti primeniia khondroprotektorov u patientsov s nealkogolnoi zhirovoi bolezniu pecheni [Aspects of the safety of using chondroprotectors in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Aktualni Problemi Suchasnoi Meditsini: Visnik Ukrainkoj Medichnoi Stomatologichnoi Akademii*, 2017, no. 4 (56), part 1, pp. 244. (in Russian)
 36. Babak O.Ia. Prichiny i metaboliicheskie posledstviia nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni [Causes and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease]. *Suchasna Gastroenterologiya*, 2010, no. 4 (54), pp. 8-16. (in Russian)
 37. Drozdov V.N., Kolomiets E.V. Primeniie Alflutopa u bolnykh osteoartrozom s NPVS-gastropatii [Alflutop use in patients with osteoarthritis and NSAID-gastropathy]. *Farmateka*, 2005, no. 20, pp. 125-128. (in Russian)
 38. Denisov L.N., Nasonova V.A. Ozhirenie i osteoartroz [Obesity and osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2010, no. 3, pp. 48-51. (in Russian)
 39. Kovalenko V.N., Bortkevich O.P. *Osteoartroz: prakt. ruk.* [Osteoarthritis: practical guide]. Kiev, Morion, 2003, 448 p.
 40. Ioan-Facsinay A., Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the intrapatellar fat pad. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 225. DOI: 10.1186/ar4422.
 41. Luyten F.P., Denti M., Filardo G., Kon E., Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 2012, vol. 20, no. 3, pp. 401-406. DOI: 10.1007/s00167-011-1743-2.
 42. Hensor E.M., Dube B., Kingsbury S.R., Tennant A., Conaghan P.G. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res.* (Hoboken), 2015, vol. 67, no. 1, pp. 40-47. DOI: 10.1002/acr.22418.
 43. Felson D.T., Hodgson R. Identifying and treating preclinical and early osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2014, vol. 40, no. 4, pp. 699-710. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.07.012.
 44. Alekseev V.V. Sovremennye predstavleniia i osnovnye printsipy terapii boli [Current views and basic principles of pain therapy]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 2011, no. 0, spec. issue: Pain Syndrome, pp. 6-11. (in Russian)
 45. Zaitseva E.M., Alekseeva L.I. Prichiny boli pri osteoartroz i faktory progressirovaniia zabolevaniia (obzor literatury) [Pain causes for osteoarthritis

- and factor of the disease progression]. *Nauchno-prakticheskaja Revmatologija*, 2011, no. 1, pp. 50-57. (in Russian)
46. Dimitriou T., Duarte R.V., Behura A., Kitis G.D., Raphael J.H. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2014, vol. 44, no. 2, pp. 145-154. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.011.
 47. Mamchur V.I., Nosivets D.S. Farmakologicheskie svoystva i klinicheskaja effektivnost preparata Alflutop pri lechenii patologii oporno-dvigatel'nogo apparata [Pharmacological characteristics and clinical efficiency of Alflutop preparation when treating the locomotor system pathology]. *Travma*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 34-40. (in Russian) URL: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.1.19.2018.126660>.
 48. Tallheden T., Bengtsson C., Brantsing C., Sjögren-Jansson E., Carlsson L., Britberg M., Lindahl A. Proliferation and differentiation potential of chondrocytes from osteoarthritic patients. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, vol. 7, no. 3, pp. R560-R568. DOI: 10.1186/ar1709.
 49. Shishkin V.I., Kudriavtseva G.V., Soldatov D.G. *Biokhimicheskie aspekty khondromoduliruiushchei terapii osteoartroza: ucheb. posobie* [Biochemical aspects of osteoarthrosis chondromodulating therapy]. SPb., VVM, 2006, 36 p. (in Russian)
 50. Barksby H.E., Hui W., Wappler I., Peters H.H., Milner J.M., Richards C.D., Cawston T.E., Rowan A.D. Interleukin-1 in combination with oncostatin M upregulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair. *Arthritis Rheum.*, 2006, vol. 54, no. 2, pp. 540-550. DOI: 10.1002/art.21574.
 51. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O., Van den Berg W.B., Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, vol. 64, no. 9, pp. 1263-1267. DOI: 10.1136/ard.2004.025270.
 52. Fraser A., Fearon U., Billingham R.C., Ionescu M., Reece R., Barwick T., Emery P., Poole A.R., Veale D.J. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum.*, 2003, vol. 48, no. 11, pp. 3085-3095. DOI: 10.1002/art.11331.
 53. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A., Vacaru A.M., Vacaru A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Romanian Biotechnological Letters*, 2016, vol. 22, no. 6, pp. 12047-12053.
 54. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A., Pravdiuk N.G., Denisov L.N. Mnogotsentrovoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie simptom- i strukturno-modifitsiruiushchego deystviia preparata Alflutop u bolnykh osteoartrozom kolennykh sustavov. Soobshchenie 2 – Otsenka strukturno-modifitsiruiushchego deystviia preparata [Multicenter blind randomized placebo-controlled study of symptom- and structure-modifying effect of Alflutop preparation in patients with osteoarthrosis of the knees. Report 2 – Evaluation of the preparation structure-modifying effect]. *Nauchno-prakticheskaja Revmatologija*, 2014, vol. 52, no. 2, pp. 174-177. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
 55. Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G., Mackillop N., Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, vol. 13, no. 5, pp. 361-367. DOI: 10.1016/j.joca.2005.01.005.
 56. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, vol. 6, no. 11, pp. 625-635. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159.
 57. Altman R.D. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, 1987, vol. 65, pp. 31-39.
 58. Chan W.P., Huang G.S., Hsu S.M., Chang Y.C., Ho W.P. Radiographic joint space narrowing in osteoarthritis of the knee: relationship to meniscal tears and duration of pain. *Skeletal Radiol.*, 2008, vol. 37, no. 10, pp. 917-922. DOI: 10.1007/s00256-008-0530-8.
 59. Muraki S., Akune T., En-Yo Y., Yoshida M., Suzuki T., Yoshida H., Ishibashi H., Tokimura F., Yamamoto S., Tanaka S., Nakamura K., Kawaguchi H., Oka H., Yoshimura N. Joint space narrowing, body mass index, and knee pain: the ROAD study (OAC1839R1). *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, vol. 23, no. 6, pp. 874-881. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.011.
 60. Oka H., Muraki S., Akune T., Mabuchi A., Suzuki T., Yoshida H., Yamamoto S., Nakamura K., Yoshimura N., Kawaguchi H. Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, vol. 16, no. 11, pp. 1300-1306. DOI: 10.1016/j.joca.2008.03.011.
 61. Hunter D.J., Lo G.H., Gale D., Grainger A.J., Guermazi A., Conaghan P.G. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum. Dis.*, 2008, vol. 67, no. 2, pp. 206-211. DOI: 10.1136/ard.2006.066183.
 62. Peterfy C.G., Guermazi A., Zaim S., Tirman P.F., Miaux Y., White D., Kothari M., Lu Y., Fye K., Zhao S., Genant H.K. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, vol. 12, no. 3, pp. 177-190. DOI: 10.1016/j.joca.2005.11.005.
 63. Nieminen H.J., Zheng Y., Saarakkala S., Wang Q., Toyras J., Huang Y., Jurvelin J. Quantitative assessment of articular cartilage using high-frequency ultrasound: research findings and diagnostic prospects. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 2009, vol. 37, no. 6, pp. 461-494.
 64. Virén T., Timonen M., Tyrväinen H., Tiitu V., Jurvelin J.S., Töyräs J. Ultrasonic evaluation of acute impact injury of articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, vol. 20, no. 7, pp. 719-726. DOI: 10.1016/j.joca.2012.03.018.
 65. Ryd L., Britberg M., Eriksson K., Jurvelin J.S., Lindahl A., Marlovits S., Möller P., Richardson J.B., Steinwachs M., Zenobi-Wong M. Pre-Osteoarthritis: Definition and Diagnosis of an Elusive Clinical Entity. *Cartilage*, 2015, vol. 6, no. 3, pp. 156-165. DOI: 10.1177/1947603515586048.
 66. Hosnijeh F.S., Runhaar J., van Meurs J.B., Bierma-Zeinstra S.M. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review. *Maturitas*, 2015, vol. 82, no. 1, pp. 36-49. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.004.
 67. Van Spil W.E., Welsing P.M., Bierma-Zeinstra S.M., Bijlsma J.W., Roorda L.D., Cats H.A., Lafeber F.P. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, vol. 23, no. 8, pp. 1388-1397. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.023.
 68. Alekseeva L.I. Terapiia osteoartroza s pozitsii dokazatelnoi meditsiny [Osteoarthrosis therapy from the standpoint of evidence-based medicine]. *Consilium Medicum*, 2007, no. 8, pp. 14. (in Russian)
 69. Alekseeva L.I. Sovremennye podkhody k lecheniiu osteoartroza [Current approaches to osteoarthrosis treatment]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 2003, vol. 11, no. 4, pp. 201-205. (in Russian)
 70. Alekseeva L.I. Faktory riska pri osteoartroze [Risk factors for osteoarthrosis]. *Nauchno-prakticheskaja Revmatologija*, 2000, no. 2, pp. 36-45. (in Russian)
 71. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P., Gunther K., Hauselmann H., Herrero-Beaumont G., Kakkamanis P., Lohmander S., Leeb B., Lequesne M., Mazieres B., Martin-Mola E., Pavelka K., Pendleton A., Punzi L., Serni U., Swoboda B., Verbruggen G., Zimmerman-Gorska I., Dougados M.; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, vol. 62, no. 12, pp. 1145-1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
 72. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M., Hawker G.A., Henrotin Y., Hunter D.J., Kawaguchi H., Kwoh K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M., Underwood M. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, vol. 22, no. 3, pp. 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.005.
 73. Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br. J. Pharmacol.*, 2000, vol. 131, no. 7, pp. 1413-1421. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703710.
 74. Boureau F., Schneid H., Zeghari N., Wall R., Bourgeois P. The IPSo study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, no. 9, pp. 1028-1034. DOI: 10.1136/ard.2003.011403.
 75. Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, no. 8, pp. 901-907. DOI: 10.1136/ard.2003.018531.
 76. Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V., Ivanov V.S., Shamilova M.M., Mendel O.I. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta [Osteoarthrosis in therapist practice]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 2008, vol. 16, no. 7, pp. 476-480. (in Russian)
 77. Van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis S., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H., Dekker J.H., Lankhorst G.J., Dekker J. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2008, vol. 9, pp. 95. DOI: 10.1186/1471-2474-9-95.
 78. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M., Blanco F.J., Benito P., Martín-Mola E., Paulino J., Marengo J.L., Porto A., Laffon A., Araújo D., Figueroa M., Branco J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.*, 2007, vol. 56, no. 2, pp. 555-567. DOI: 10.1002/art.22371.
 79. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P., Doherty M., Zhang W., Birrell F., Porcheret M., Dziedzic K., Bernstein I., Wise E., Conaghan P.G. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, vol. 75, no. 3, pp. 552-559. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
 80. Golubev G., Krigshtein O. Molekuliarnaja patologija osteoartroza kak osnova dlia sozdaniia patogeneticheskii obosnovannoi strukturno-modifitsiruiushchei terapii [Osteoarthrosis molecular pathology as a basis for creating pathogenetically substantiated structure-modifying therapy]. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Meditsinskoi Praktiki*, 2005, no. 2, pp. 30-49. (in Russian)
 81. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F., Hochberg M.C., Kanis J.A., Kvien T.K., Martel-Pelletier J., Rizzoli R., Silverman S., Reginster J.Y. 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, vol. 44, no. 3, pp. 253-263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
82. Khasenova G.P. Alflutop v praktike vracha (obzor literatury) [Alflutop in the practice of a physician]. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal*, 2017, no. 6 (92), pp. 84-92. (in Russian) DOI: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111592.
 83. Olariu L., Dimitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 7-17.
 84. Barantsevich E.R. Ratsionalnaia terapiia dorsalgii [Rational dorsalgiae therapy]. *Manage Pain*, 2017, no. 2, pp. 49-53. (in Russian)
 85. Olariu L., Vacaru A., Pyatigorskaya N., Vacant A.M., Pavlov A., Dumitriu B., Ene D.M., Craciun L.M. *Original Romanian product involved in cellular chondro-modulatory mechanisms*. Euroinvent medalia de aur. Catalog EUROINVENT, 2016, 437 p.
 86. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 7-18.
 87. Groppa L., Mynzatu I., Karasava M. et al. Effektivnost Alflutopa u bolnykh deformiruiushchim osteoartrozom [Alflutop effectiveness in patients with arthrosis deformans]. *Klinicheskaiia Revmatologiya*, 1995, no. 3, pp. 20-22. (in Russian)
 88. Lukina G.V., Sigidin Ia.A. Opyt primeneniia preparata Alflutop v lechenii osteoartroza [Experience of using Alflutop preparation in osteoarthritis treatment]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 1996, no. 4, pp. 40-43. (in Russian)
 89. Lukina G.V., Sigidin Ia.A. Khondroprotektivnyi preparat Alflutop v lechenii osteoartroza [Alflutop chondroprotective preparation in osteoarthritis treatment]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2001, no. 2, pp. 51-53. (in Russian)
 90. Lukina G.V., Sigidin Ia.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lobzhanidze T.B., Pushkova O.V., Severinova M.V., Mach E.S., Reshetniak D.V. Alflutop v terapii osteoartroza [Alflutop in osteoarthritis therapy]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2004, no. 3, pp. 52-54. (in Russian)
 91. Lukina G.V., Sigidin Ia.A., Denisov L.N. Mnogoletnii opyt primeneniia Alflutopa v klinicheskoi praktike [Long-term experience of Alflutop using in clinical practice]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2005, no. 5, pp. 64-66. (in Russian)
 92. Svetlova M.S. Dlitelnaia terapiia Alflutopom: vliianie na simptomy i kachestvo zhizni bolnykh gonartrozom rannikh stadii (5-letnee nabludenie) [Long therapy with Alflutop: the effect on symptoms and quality of life in patients with gonarthrosis of early stages (5-year observation)]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 2014, no. 7: *Revmatologiya*, pp. 504-508. (in Russian)
 93. Miasoutova L.I., Lapshina S.A., Mukhina R.G. Effektivnost obrazovatelnykh programm v uluchsheni kachestva zhizni i snizhenii intensivnosti bolevoogo sindroma u ambulatornykh patsientov s osteoartrozom kolennykh i tazobedrennykh sustavov [Efficiency of educational programs in improving quality of life and reducing the pain syndrome intensity in ambulant patients with osteoarthritis of the knees and the hips]. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 106. (in Russian)
 94. Khodyrev V.N., Golikova L.G. Klinicheskaiia effektivnost Alflutopa pri osteoartroze pozvonochnika (12-mesiachnoe issledovanie) [Alflutop clinical effectiveness for the spine osteoarthritis (12-month study)]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2005, no. 2, pp. 33-36. (in Russian)
 95. Danilov A.B., Zharkova T.R., Akhmetdzhanova L.T. Analgeticheskie svoystva preparata Alflutop v lechenii khronicheskoi boli v spine [Alflutop analgetic properties in treatment of chronic pain in the back]. *Nevrologiya i Revmatologiya. Supplement to Consilium Medicum*, 2010, no. 2, pp. 26-29. (in Russian)
 96. Mironenko T.V., Borisenko V.V. Primenenie Alflutopa pri vertebrogennykh bolevykh sindromakh u patsientov s khronicheskimi obstruktivnymi zabolevaniiami legkikh i bronkhialnoi astmoi [Alflutop using in vertebrogenic pain syndromes in patients with obstructive pulmonary diseases and bronchial asthma]. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal*, 2011, no. 1 (39), pp. 71-73. (in Russian)
 97. Svetlova M.S., Ignatev V.K. Primenenie Alflutopa v lechenii bolnykh osteoartrozom [Alflutop using in the treatment of patients with osteoarthritis]. *Klinicheskaiia Meditsina*, 2004, vol. 82, no. 6, pp. 52-55. (in Russian)
 98. Alflutop®: inektsionnyi khondroprotektor v lechenii degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy sustavov: nauchnoe dose 2005-2008 gg. [Alflutop®: injection chondroprotector in the treatment of articular degenerative-dystrophic diseases: scientific dossier 2005-2008]. M., Rosfarm, 2008, 120 p. (in Russian)
 99. Levin O.S., Oliunin D.Iu., Golubeva L.V. Effektivnost Alflutopa pri khronicheskoi vertebrogennoi lumbobishialgii po dannym dvoynogo slepogo platsebo-kontroliruemogo issledovaniia [Alflutop effectiveness for chronic vertebrogenic lumbobischiagia by the data of a double blind placebo-controlled study]. *Nauchno-prakticheskaiia Revmatologiya*, 2004, no. 4, pp. 80-84. (in Russian)
 100. Korshunov N.I., Marasaev V.V., Baranova E.Ia., Parusova N.I., Lutskova L.N. Rol vospaleniia i otsenka khondroprotektivnogo deystviia alflutopa u bolnykh s osteoartrozom, po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii kolennogo sustava [The role of inflammation and the evaluation of Alflutop chondroprotective effect in patients with osteoarthritis, by the data of the knee MRI]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 2003, vol. 11, no. 23: *Revmatologiya*, pp. 1320-1325. (in Russian)
 101. Korshunov N.I., Baranova Z.Ia., Parusova N.I. Alflutop v lechenii bolnykh osteoartrozom [Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis]. *Rossiiskaiia Revmatologiya*, 1998, no. 2, pp. 26-31. (in Russian)

Рукопись поступила 19.03.2019

Сведения об авторах:

1. Черкасова Вера Георгиевна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
2. Муравьев Сергей Владимирович, к. м. н., ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия, Email: sergey89.m@mail.ru
3. Чайников Павел Николаевич, к. м. н., ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
4. Кулеш Анна Михайловна, к. м. н., ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
5. Вецлер Михаил Вильгельмович, ООО «Профессорская клиника», г. Пермь, Россия, ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

Information about the authors:

1. Vera G. Cherkasova, M.D., Ph.D., Professor, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation
2. Sergey V. Murav'yev, M.D., Ph.D., Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation, Email: sergey89.m@mail.ru
3. Pavel N. Chaynikov, M.D., Ph.D., Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation
4. Anna M. Kulesh, M.D., Ph.D., Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation
5. Mikhail V. Wetzler, M.D., LLC "Professorial clinic", Perm, Russian Federation, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation