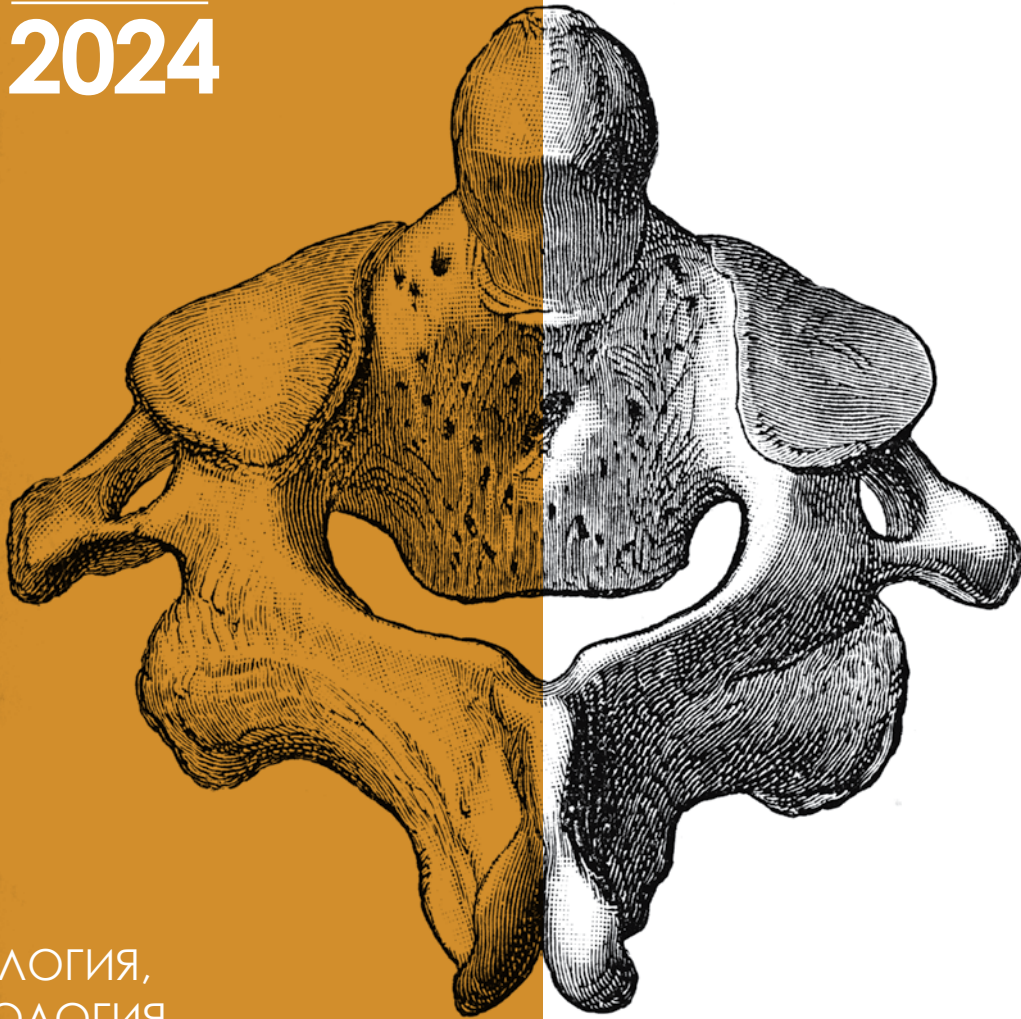


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **10** ТОМ 20
2024



РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 1

Оценка
эффективности
фебуксостата
у пациентов
с умеренным
снижением
функции почек

6

Роль
комплекса Артнео
в реабилитации
больных остеоартритом
коленного сустава

18

Место
канакинумаба
в лечении
аутовоспалительных
заболеваний

34



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

28–30 МАЯ 2024 ГОДА

ТЕХНОПАРК СКОЛКОВО
Г. МОСКВА, ТЕР. СКОЛКОВО ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА,
БУЛ. БОЛЬШОЙ, Д. 42, СТР. 1



МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2024



БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

- XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024»
- XVI Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2024»
- XVII Научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов
- III Всероссийский конгресс с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения – 2024»
- XVI Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МЕДдиагностика – 2024»
- Международная специализированная выставка оборудования и технологий лабораторной медицины «ЛабЭкспо – 2024»



РЕГИСТРАЦИЯ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
НА САЙТЕ MEDIEXPO.RU

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР
ООО «МЕДИ ЭКСПО»

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 10.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»**
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Ревматология, травматология и ортопедия»**
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.С. КРУГЛОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 10.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'**
D.E. KARATEEV, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'**
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Larisa S. KRUGLOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 8000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Print run of 8000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

М.С. ЕЛИСЕЕВ, М.Н. ЧИКИНА, О.В. ЖЕЛЯБИНА
Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования 6

Лекции для врачей

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности 12

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, И.Э. ИЦКОВИЧ, А.Л. БУРУЛЕВ
Новые стратегии медицинской реабилитации пациентов с остеоартритом коленного сустава, основанные на принципах иммунологической толерантности 18

В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, Е.А. ТРОФИМОВ, Е.С. ЖУГРОВА
Современные стратегии эффективной фармакотерапии остеоартрита у коморбидных пациентов 26

Д.Е. КАРАТЕЕВ, А.С. МИЛЬТО
Повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с аутовоспалительными заболеваниями: медицинские и организационные аспекты 34

Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА
Постковидный синдром: что скрывается в тени 42

Медицинский форум

Мультиморбидность при остеоартрите и боли в спине: вопросы и ответы 48

Contents

Clinical Studies

M.S. YELISEYEV, M.N. CHIKINA, O.V. ZHELYABINA
Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study

Clinical Lectures

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Hyaluronic Acid Preparations in the Complex Therapy of Osteoarthritis: Modern Possibilities

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, I.E. ITS KOVITCH, A.L. BURULEV
New Strategies for the Medical Rehabilitation of Patients with Osteoarthritis of the Knee, Based on the Principles of Immunological Tolerance

V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, E.A. TROFIMOV, E.S. ZHUGROVA
Modern Strategies of Osteoarthritis Effective Therapy in Comorbid Patients

D.E. KARATEEV, A.S. MILTO
Improving the Quality of Medical Care for Patients with Inflammatory Diseases: Medical and Organizational Aspects

E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA
Post-Covid Syndrome: What's Hiding in the Shadows

Medical Forum

Multimorbidity in Osteoarthritis and Pain in Back: Questions and Answers



СКОПИНФАРМ

**МЫ ПРОИЗВОДИМ
ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ПРЕПАРАТЫ,
ДЕЛАЯ ДОСТУПНЫМИ
ЭФФЕКТИВНЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**





Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования

М.С. Елисеев, к.м.н., М.Н. Чикина, к.м.н., О.В. Желябина

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@yandex.ru

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-6-11

Лечение подагры сопряжено с необходимостью учитывать сопутствующие заболевания, включая хроническую болезнь почек (ХБП). Фебуксостат у пациентов с подагрой, ХБП и исходным снижением функции почек рассматривается как препарат выбора, однако неясно, связано ли его предполагаемое благоприятное влияние на почечную функцию с достижением целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови.

Цель – оценить влияние максимальной дозы фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня МК и функцию почек у пациентов с подагрой и ХБП С3.

Материал и методы. В ретроспективное наблюдательное исследование были включены лица старше 18 лет с диагнозом «подагра» и уровнем МК в сыворотке крови более 360 мкмоль/л. Из 112 пациентов, которым впервые был назначен фебуксостат, была сформирована выборка, в которую вошли 29 (32,5%) больных с ХБП С3. Стартовая доза фебуксостата – 80 мг/сут. При недостижении целевого уровня МК в сыворотке доза увеличивалась до 120 мг/сут.

Период наблюдения составлял не менее шести месяцев (26 недель).

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, трансаминаз, креатинфосфокиназы до начала и по окончании наблюдения. Оценивалась динамика значений сывороточного уровня МК, креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от достижения целевого уровня МК.

Результаты. Прием фебуксостата ассоциировался с достоверным снижением сывороточного уровня МК ($503,02 \pm 147,10$ vs $283,70 \pm 70,10$ мкмоль/л, Δ МК – $-227,3$ [$-313,3$; $-108,0$] мкмоль/л, $p < 0,0001$), креатинина ($131,4 \pm 24,5$ vs $117,8 \pm 21,5$ мкмоль/л, $p = 0,03$), а также с тенденцией к нарастанию СКФ ($49,9 \pm 8,6$ vs $54,9 \pm 14,5$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,1$). Из 29 пациентов целевого уровня МК достиг 21 (72%). Увеличение средних значений расчетной СКФ было зафиксировано во всех группах, но статистически значимых различий не получено. Была также установлена обратная корреляционная зависимость между Δ МК и Δ СКФ ($R = 0,49$, $p < 0,05$).

Заключение. Прием фебуксостата в максимальной дозе может считаться эффективным и безопасным способом лечения подагры у пациентов с умеренно сниженной функцией почек. Возможность фебуксостата замедлять прогрессирование ХБП у таких больных зависит от выраженности уратснижающего эффекта препарата, однако это должно быть подтверждено в более крупных исследованиях.

Ключевые слова: подагра, фебуксостат, мочевая кислота, хроническая болезнь почек, расчетная скорость клубочковой фильтрации



Введение

Подагра – хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развитием связанного с ним воспаления у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1–3]. Подагра – наиболее часто встречающийся воспалительный артрит у взрослых [4], распространенность которого продолжает увеличиваться в течение последних десятилетий [5, 6].

Известно, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) связано с риском возникновения не только подагры, но и других метаболических нарушений и заболеваний, в том числе хронической болезни почек (ХБП) [7], что необходимо учитывать при назначении терапии.

Основным методом лечения подагры, в том числе при ХБП, является назначение уратснижающих препаратов. В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, зарегистрированы два из трех доступных ингибиторов ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат. Помимо уратснижающего действия оба препарата потенциально способны замедлять прогрессирование ХБП, что может быть опосредовано снижением МК в сыворотке крови ниже определенного уровня [8, 9]. Необходимо отметить, что далеко не все исследователи подтверждают нефропротективный эффект данных препаратов [10, 11]. Указывается также, что у разных препаратов он может различаться. При этом именно фебуксостат может быть оптимальным у пациентов с подагрой и гиперурикемией при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [12, 13]. Преимуществом фебуксостата является преобладание печеночного метаболизма (около 70%) над почечной элиминацией, что позволяет активно использовать его без коррекции дозы у лиц с подагрой и умеренным снижением СКФ. Основание – выводы исследований фазы III. Так, у пациентов с исходным сывороточным уровнем МК более 480 мкмоль/л и сниженной функцией почек целевой уровень МК через три месяца приема фебуксостата в дозе 80 мг/сут был достигнут у 44%, в дозе 120 мг/сут – у 45%, в дозе 240 мг/сут – у 60%, тогда как прием низких доз аллопуринола не позволил достичь данной конечной точки [14].

Тем не менее остается неясным вопрос: связано ли предполагаемое благоприятное влияние фебуксостата на функцию почек с возможностью достижения целевого уровня МК?

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности терапии максимальными дозами фебуксостата у пациентов с ХБП С3.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное наблюдательное исследование. Из 112 пациентов с подагрой, находившихся под наблюдением в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой в период с 2022 по 2024 г. в рамках фундаментального науч-

ного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» № государственной регистрации 1021051403074-2 РК 122040400050-6, были отобраны 29 со сниженной функцией почек (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²), которым впервые был назначен фебуксостат.

Критерии включения в исследование:

- ✓ пациенты обоюбого пола в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом «подагра» (классификационные критерии Американской коллегии ревматологов и Европейской ассоциации ревматологов 2015 г.);
- ✓ пациенты, не принимавшие ранее фебуксостат и иные уратснижающие препараты как минимум на протяжении двух недель до включения в исследование;
- ✓ сывороточный уровень МК более 360 мкмоль/л;
- ✓ подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- ✓ наличие противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению фебуксостата [15];
- ✓ некорректируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность третьей стадии и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия, операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака;
- ✓ наличие любых других воспалительных заболеваний суставов;
- ✓ повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в два раза.

Всем пациентам назначался фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которая при недостижении целевого уровня МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л увеличивалась до 120 мг/сут.

Период наблюдения охватывал не менее шести месяцев (26 недель) непрерывного применения фебуксостата, по истечении которых проводилось повторное обследование.

Исходно оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, наличие подкожных тофусов, сопутствующих заболеваний.

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, МК, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК). Они проводились до начала и по завершении 26 недель терапии фебуксостатом. СКФ рассчитывали с помощью уравнения СКД-EPI [16].



Профилактическая противовоспалительная терапия была обязательной и включала колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или низкие дозы глюкокортикоидов (ГК). Пациентам, имевшим противопоказания к назначению всех противовоспалительных препаратов, они не назначались. Выбор препарата для профилактики приступов артрита осуществлялся при помощи алгоритма, разработанного в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой [17].

Анализировались изменения средних значений сыровоточного уровня МК, креатинина и СКФ и вероятность достижения целевого уровня МК у всех пациентов и отдельно у достигших/не достигших целевого уровня МК. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили, $M \pm SD$. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам

применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 . В случае сопоставления зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для отдельных параметров был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

Как было отмечено ранее, из 112 пациентов с подагрой, которым впервые был назначен фебуксостат, была сформирована выборка из 29 (32,5%) лиц с ХБП С3. Клиническая характеристика этих больных представлена в табл. 1.

Из 29 пациентов терапию фебуксостатом в дозе 80 мг/сут получали 11 (38%), в дозе 120 мг/сут – 18 (62%). С целью профилактики приступов артрита пациенты преимущественно получали колхицин (65%), значительно реже – НПВП и ГК (по 14%).

Через шесть месяцев терапии проанализированы изменения средних значений сыровоточного уровня МК, креатинина и расчетной СКФ и вероятность достижения целевого уровня МК.

Длительный прием фебуксостата ассоциировался с достоверным снижением сыровоточного уровня МК (с $503,02 \pm 147,10$ до $283,70 \pm 70,10$ мкмоль/л, Δ МК – $-227,3$ [-313,3; -108,0] мкмоль/л, $p < 0,0001$), креатинина (с $131,4 \pm 24,5$ до $117,8 \pm 21,5$ мкмоль/л, $p = 0,03$), а также с увеличением СКФ (с $49,9 \pm 8,6$ до $54,9 \pm 14,5$ мл/мин/1,73 м²), однако изменения не были значимыми ($p = 0,1$). Из 29 пациентов с умеренным снижением расчетной СКФ целевого уровня МК достиг 21 (72%). Среди достигших целевого уровня МК препарат в дозе 80 мг/сут получали 9 (43%) пациентов, в дозе 120 мг/сут – 12 (57%).

Далее были проанализированы пациенты, достигшие и не достигшие целевого уровня МК при приеме фебуксостата (табл. 2).

Был также проведен корреляционный анализ между Δ МК в сыворотке крови и Δ СКФ. В результате установлено наличие обратной корреляционной зависимости ($R = 0,49$, $p < 0,05$).

За время наблюдения ни у одного пациента не было зафиксировано развития нежелательных реакций, послуживших причиной отмены препарата.

Кроме того, была оценена гепатотоксичность длительной терапии фебуксостатом. Так, не было обнаружено значимых различий сыровоточных уровней АЛТ ($20,0$ [14,0; 32,8] против $19,7$ [14,6; 30,3] ед/л исходно и спустя шесть месяцев соответственно) и АСТ ($19,3$ [15,5; 25,0] против 21 [18,0; 30,2] ед/л) ($p > 0,1$ во всех случаях). Ни в одном случае не было зафиксировано более чем полуторакратного превышения нормативных значений данных показателей.

Обсуждение

Данное пилотное исследование – единственное, проведенное в Российской Федерации, и одно из немногих, в котором оценивалась эффективность приема фебуксостата в максимальных дозах у пациентов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой и ХБП С3 (n = 29)

Параметры	Значения
<i>Общая характеристика</i>	
Возраст, лет (M ± δ)	58,8 ± 8,7
Пол (мужской/женский), n (%)	26 (90)/3 (10)
Рост, см (M ± δ)	176,4 ± 7,1
Вес, кг (M ± δ)	96,5 ± 23,6
ИМТ, кг/м ² (M ± δ)	30,9 ± 7,4
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Сахарный диабет, n (%)	6 (21)
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (69)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	14 (48)
<i>Лабораторные данные (сыровоточные уровни)</i>	
МК, мкмоль/л (M ± δ)	516,8 ± 118,6
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	130,6 ± 23,6
АСТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	19,3 [15,5; 25,0]
АЛТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	19,7 [14,6; 30,3]
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,5 ± 1,7
КФК, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	107,25 [76,30; 169,60]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M ± δ)	49,9 ± 8,6
<i>Клинические данные</i>	
Длительность заболевания, лет (Ме [25-й; 75-й перцентили])	10,4 [7,3; 19,9]
Частота приступов артрита в год (Ме [25-й; 75-й перцентили])	10 [4; 24]
Наличие подкожных тофусов, n (%)	25 (86)
<i>Прием противовоспалительных препаратов</i>	
НПВП, n (%)	4 (14)
Колхицин, n (%)	19 (65)
ГК, n (%)	4 (14)
Без противовоспалительной терапии, n (%)	2 (7)



Таблица 2. Уровень МК, расчетная СКФ у пациентов с умеренным снижением расчетной СКФ, достигших и не достигших целевого уровня МК, исходно и через шесть месяцев терапии фебуксостатом

Параметр	Все пациенты (n = 29)	Пациенты, достигшие целевого уровня МК (n = 21)	Пациенты, не достигшие целевого уровня МК (n = 8)
МК исходно, мкмоль/л (M ± SD)	503,02 ± 147,01	532,50 ± 130,80	475,60 ± 68,80
МК через 6 месяцев, мкмоль/л (M ± SD)	283,70 ± 70,10*	255,20 ± 48,80*	383,60 ± 25,00**
Δ МК, мкмоль/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	-227,30 [-313,30; -108,00]	-277,00 [-345,00; -200,50]	-84,60 [-164,50; -42,60]
Креатинин исходно, мкмоль/л (M ± SD)	131,40 ± 24,50	130,70 ± 27,50	133,00 ± 15,10
Креатинин через 6 месяцев, мкмоль/л (M ± SD)	117,80 ± 21,50***	113,60 ± 21,10****	128,70 ± 19,70
СКФ исходно, мл/мин/1,73 м ² (M ± SD)	49,90 ± 8,60	50,40 ± 9,10	48,50 ± 7,50
СКФ через 6 месяцев, мл/мин/1,73 м ² (M ± SD)	54,90 ± 14,50	55,40 ± 16,20	53,50 ± 9,10
Δ СКФ, мл/мин/1,73 м ² (Ме [25-й; 75-й перцентили])	7,00 [1,50; 11,10]	7,98 [0,70; 11,20]	5,84 [3,10; 7,40]

* Уровень МК через шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем (p < 0,0001).

** Уровень МК у не достигших целевого уровня через шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем (p = 0,003).

*** Уровень креатинина исходно по сравнению с уровнем через шесть месяцев (p = 0,003).

**** Уровень креатинина у достигших целевого уровня МК спустя шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем (p = 0,03).

с подагрой и умеренным снижением функции почек (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) в отношении достижения целевого уровня МК и изменения показателей почечной функции.

В нашей работе целевого уровня МК удалось достичь у 72% пациентов. Полученные результаты согласуются с результатами других исследований. Так, в работе М.А. Becker и соавт., в которой фебуксостат назначался пациентам с предшествующей неэффективностью аллопуринола, уровень МК менее 360 мкмоль/л через 52 недели от начала терапии фебуксостатом в дозе 80–120 мг/сут сохранялся у 67% [18]. В работе Y. Shibagaki и соавт. прием фебуксостата на протяжении 24 недель способствовал стойкому снижению сывороточного уровня МК менее 6 мг/дл у 70% лиц с ХБП СЗВ–5 [19]. Аналогичные данные получены F. Borghi и соавт. [20]. Еще в трех исследованиях у пациентов с подагрой фебуксостат более эффективно снижал и поддерживал целевые сывороточные уровни МК, чем аллопуринол, в том числе при наличии легких и умеренных нарушений функции почек, причем различия в эффективности препаратов в большей степени проявлялись в субгруппах с ХБП [14, 21, 22].

Таким образом, наша работа подтвердила высокую вероятность достижения целевого уровня МК у пациентов с умеренным снижением функции почек. Полученные результаты сопоставимы с результатами другого нашего исследования, в котором определялась возможность достижения целевого уровня МК при проведении терапии фебуксостатом у пациентов, stratифицированных в зависимости от функции почек. Так, целевого уровня МК в сыворотке крови достигли 84%, при ХБП С0–1, С2, С3, С4 – 83, 89, 82 и 81% соответственно [23]. Средние значения расчетной СКФ в цитируемой выше статье через шесть месяцев лечения относительно исходных увеличились во всех группах, но значимые различия зарегистрированы лишь у пациентов с ХБП С0–1 (p = 0,002).

Согласно данным нашего исследования, у пациентов, принимавших фебуксостат, снижение расчетной СКФ не зависело от достижения или недостижения уровня МК менее 360 мкмоль/л, хотя эти изменения и не были статистически достоверными. Скорее всего, это связано с небольшим количеством пациентов (n = 29) и длительностью наблюдения.

Основная проблема подобных исследований у пациентов с подагрой заключается в невозможности формирования контрольной группы с учетом наличия прямых показаний к началу приема уратснижающих препаратов сразу после постановки диагноза [24].

В связи со сказанным ранее важен сам факт увеличения СКФ, причем довольно значительное (Δ расчетная СКФ – 7,0 [1,5; 11,1] мл/мин/1,73 м², то есть на 10% относительно исходного показателя) и почти полное отсутствие снижения указанного показателя (у 2 (7%) пациентов). Подтверждением наших данных могут быть данные одного из самых крупных проспективных рандомизированных исследований с участием пациентов с ХБП С3 и гиперурикемией. Было показано, что прием фебуксостата в дозе 40 мг/сут в течение 104 недель по сравнению с применением плацебо достоверно уменьшал скорость снижения функции почек за счет контроля уровня МК. Анализ подгрупп продемонстрировал значительную пользу фебуксостата у пациентов без протеинурии (p = 0,005) и при концентрации креатинина в сыворотке крови ниже медианы (p = 0,009) [25].

Хотя мы не выявили статистически значимых различий в динамике СКФ между пациентами, достигшими и не достигшими целевых показателей МК, Δ СКФ было в пользу достигших целевого уровня. Кроме того, средние значения МК у пациентов, не достигших целевого уровня МК в сыворотке крови, были очень близки к нему – 383,6 ± 25,0 мкмоль/л. Аналогичные результаты были представлены X. Liu и соавт. Так, через шесть месяцев терапии прием фебуксостата



ассоциировался с достижением целевого уровня МК в 96,4% случаев, в то время как прием аллопуринола – в 37,5% случаев. Через шесть месяцев расчетная СКФ в группе фебуксостата увеличилась с 28,45 до 30,65 мл/мин/1,73 м², в группе аллопуринола снизилась с 28,06 до 24,39 мл/мин/1,73 м². Линейный регрессионный анализ показал, что снижение сывороточного уровня МК достоверно было связано с увеличением расчетной СКФ и уменьшением протеинурии [26]. Принципиально важно, что продемонстрированная в нашем исследовании положительная динамика СКФ коррелировала с тем, насколько выраженным было снижение уровня МК относительно исходного. Хотелось бы также отметить отсутствие нежелательных эффектов, подтверждающих возможность назначения препарата в максимальной дозе при ХБП. За время наблюдения ни у одного пациента не было выявлено развития нежелательных реакций. Кроме того, длительный прием препарата не приводил к значимому увеличению сывороточного уровня АЛТ и АСТ.

Заключение

Результаты данного пилотного исследования эффективности приема максимальных доз фебуксостата пациентами с подагрой и умеренным снижением

СКФ весьма обнадеживают в отношении возможности контроля подагры. Так, частота достижения целевого уровня МК составила 72% при хорошей переносимости терапии. Впечатляющей представляется и обратно коррелирующая со снижением урикемии динамика показателей СКФ, что свидетельствовало о стабилизации функции почек и нефропротективном потенциале фебуксостата.

Несмотря на ограничения, наиболее значимым из которых следует признать довольно малое число рекрутированных в исследование пациентов, полученные результаты предопределяют необходимость проведения более крупных исследований, направленных на оценку влияния на почечную функцию у пациентов с подагрой отдельных препаратов, потенциально способных замедлить прогрессирование ХБП. ☺

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» № 1021051403074-2. Авторы не получали гонорар за статью.

Литература

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Современная дефиниция подагры. Клиническая геронтология. 2005; 11 (4): 3–6.
2. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (1): 60–77.
3. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr. Opin. Rheumatol. 2014; 26 (2): 186–191.
4. Kuo C.F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. Nat. Rev. Rheumatol. 2015; 11 (11): 649–662.
5. Pisaniello H.L., Lester S., Gonzalez-Chica D., et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. Arthritis Res. Ther. 2018; 20 (1): 143.
6. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (1): 31–38.
7. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018; 12 (1): 60–65.
8. Uchida S., Kumagai T., Chang W.X., et al. Time to target uric acid to retard chronic kidney disease progression. Contrib. Nephrol. 2018; 192: 56–68.
9. Kumagai T., Ota T., Tamura Y., et al. Time to target uric acid to retard CKD progression. Clin. Exp. Nephrol. 2017; 21 (2): 182–192.
10. Jeyaruban A., Hoy W., Cameron A., et al. Hyperuricaemia, gout and allopurinol in the CKD Queensland registry. J. Nephrol. 2021; 34 (3): 753–762.
11. Yen F.S., Wei J.C., Chang C.L., et al. Urate-lowering therapy and chronic kidney disease development in patients with gout. Int. J. Med. Sci. 2021; 18 (12): 2599–2606.
12. Tsukamoto S., Okami N., Yamada T., et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. Clin. Rheumatol. 2022; 41 (3): 911–919.
13. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M., et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: urate-lowering therapy. Joint Bone Spine. 2020; 87 (5): 395–404.
14. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59 (11): 1540–1548.
15. Государственный реестр лекарственных средств. Фебуксостат // <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mnn> (дата обращения: 20.12.2021).



16. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150 (9): 604–612.
17. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2021; 15 (2): 50–56.
18. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (23): 2450–2461.
19. Shibagaki Y., Ohno I., Hosoya T., Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens. Res.* 2014; 37 (10): 919–925.
20. Borghi C., Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (5): 983–992.
21. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R., et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (2): R63.
22. Gunawardhana L., Becker M.A., Whelton A., et al. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 99.
23. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3): 140–147.
24. Елисеев М.С. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология.* 2020; 14 (3): 117–124.
25. Kimura K., Hosoya T., Uchida S., et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 72 (6): 798–810.
26. Liu X., Wang H., Ma R., et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019; 23 (3): 362–370.

Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study

M.S. Yeliseyev, PhD, M.N. Chikina, PhD, O.V. Zhelyabina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Maksim S. Yeliseyev, elicmax@yandex.ru

Treatment of gout involves the need to take into account concomitant diseases, including chronic kidney disease (CKD). Febuxostat in patients with gout and CKD and an initial decrease in renal function is considered as the drug of choice, but it is unclear whether its expected beneficial effect on renal function is related to achieving the target level of uric acid (UA) in blood serum.

The aim was to evaluate the effect of the maximum dose of febuxostat on the probability of achieving the target UA level and kidney function in patients with gout and stage three CKD.

Material and methods. The retrospective observational study included persons over the age of 18 with a diagnosis of gout and a serum UA level of more than 360 mmol/l. Of the 112 patients who were first prescribed febuxostat, a sample was formed, which included 29 (32.5%) patients with stage III CKD.

The starting dose of febuxostat was 80 mg/day, and if the target serum UA level was not reached, the dose increased to 120 mg/day.

The follow-up period was at least six months (26 weeks).

Laboratory tests included clinical blood analysis, determination of serum levels of glucose, creatinine, uric acid, transaminases, creatine phosphokinase before and after follow-up.

The dynamics of serum UA, creatinine, and glomerular filtration rate (GFR) values were evaluated.

Results. Febuxostat administration was associated with a significant decrease in serum UA (503.02 ± 147.10 vs 283.70 ± 70.10 mmol/l, Δ UA – -227.3 [-313.3 ; -108.0] mmol/l, $p < 0.0001$), creatinine (131.4 ± 24.5 vs 117.8 ± 21.5 mmol/l, $p = 0.03$), as well as the tendency to increase GFR (49.9 ± 8.6 vs 54.9 ± 14.5 ml/min/1.73 m², $p = 0.1$). Of the 29 patients, the target level of UA reached 21 (72%). An increase in the average values of the calculated GFR was recorded in all groups, but no statistically significant differences were obtained. An inverse correlation was also established between Δ UA and Δ GFR ($R = 0.49$, $p < 0.05$).

Conclusion. Taking febuxostat at the maximum dose can be considered an effective and safe way to treat gout in patients with moderately reduced renal function. The ability of febuxostat to slow the progression of CKD in such patients depends on the severity of the urate-lowering effect of the drug, but it should be confirmed by larger studies.

Keywords: gout, febuxostat, uric acid, chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate



Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-12-16

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов и основной причиной костно-мышечной боли у взрослых. Этим обусловлено его огромное медико-социальное значение.

Одним из основных методов консервативного лечения ОА является вискозупплементация – методика восстановления системы вязкоэластичной защиты сустава путем внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты. Данная методика патогенетически обоснованна. Кроме того, ее эффективность доказана множеством клинических исследований. На сегодняшний день она входит в российские и международные клинические рекомендации по ведению больных ОА коленного и тазобедренного суставов. Перспективным направлением также является применение бионических кросс-линк молекул гиалуроновой кислоты (препараты серии Флексотрон®), в том числе для прекондиционирования сустава, что позволит дополнительно повысить клиническую эффективность и продолжительность действия препарата.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, кросс-линк молекула гиалуроновой кислоты

Введение

Остеоартрит (ОА) традиционно определяется как гетерогенная группа заболеваний со сходными проявлениями и исходами, характеризующееся поражением тканей сустава, дегградацией хряща и подлежащей кости [1]. ОА может быть первичным, а также вторичным, как следствие травм, дисплазий суставов, артрита различного происхождения и др. Среди нозологических форм первичного ОА наибольшее значение придается ОА коленного сустава (гонартрозу), ОА тазобедренного

сустава (коксартрозу) и генерализованному ОА (полиартрозу).

Известно, что ОА является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов и основной причиной костно-мышечной боли и инвалидизации взрослого населения [2, 3]. Именно поэтому патология имеет огромное медико-социальное значение, а ее лечение находится в фокусе внимания научного медицинского сообщества на протяжении многих десятилетий.



Остеоартрит характеризуется прогрессирующим повреждением суставного хряща и ремоделированием субхондральной кости с ее утолщением, образованием субхондральных кист и остеофитов. На сегодняшний день установлено, что важнейшую роль в этих процессах играют воспалительные механизмы, связанные с гиперэкспрессией протеиназ, разрушающих матрикс хряща, и провоспалительных цитокинов, которые приводят к прогрессированию дегенерации хряща при ОА [4].

Кроме того, в патогенезе ОА большое значение отводится нарушению функции вязкоэластичной защиты сустава, связанному с изменением его состава из-за развития патологии и характеристик синовиальной жидкости как одного из важнейших компонентов синовиальной среды. Способность синовиальной среды адекватно реагировать на разнообразные внешние воздействия в значительной степени определяется ее вязкоэластичными свойствами. Их нарушение снижает защиту хряща от механической травмы, ускоряет его изнашивание, приводит к разрывам [5].

Восстановление системы вязкоэластичной защиты сустава наряду с другими методами медикаментозной и немедикаментозной терапии является магистральным направлением при ОА.

Гиалуроновая кислота и механизмы ее действия

Вязкоэластичные возможности синовиальной жидкости в основном зависят от физико-химических и биологических свойств одного из наиболее важных ее элементов – гиалуроновой кислоты (ГК), известной как гиалуронан.

Гиалуроновая кислота является природным линейным полисахаридом из группы гликозаминогликанов, состоящим из повторяющихся дисахаридных единиц, которые содержат глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин. Биологическая роль ГК определяется не только ее физико-химическими свойствами, но и способностью взаимодействовать с клетками тканей сустава через мембранные рецепторы. Данная кислота участвует во многих жизненно важных биологических процессах, таких как водный обмен, синтез и организация протеогликанов, эмбриогенез, клеточная дифференциация. Гиалуроновая кислота способна прямо и косвенно влиять на подвижность клеток за счет создания значительного осмотического давления. Биологическая роль ГК не ограничивается только механической или структурной, как в синовиальной жидкости или стекловидном теле. Показано, что, взаимодействуя в малых концентрациях с клетками, она проявляет высокую специфичность и служит пусковым механизмом важнейших биологических реакций [6] благодаря присутствию рецепторов к ГК во многих клетках. Кроме того, ГК активно связывает воду, что делает ее важным компонентом внеклеточного матрикса. Удлиненные нераз-

ветвленные цепи ГК создают гелеобразную сеть, обеспечивая увлажнение и смазку структур сустава, что делает ее важнейшим компонентом синовиальной жидкости [7]. Фундаментальная роль ГК в хряще связана с сохранением структуры протеогликанов (хондроитинсульфата, кератансульфата), которые совместно с гиалуронатом посредством протеиновых соединений образуют макромолекулы (агреганы) с высокой молекулярной массой. По мере прогрессирования ОА молекулярная масса эндогенной ГК снижается, и в пораженном суставе нарушаются механические и вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости. На поверхности многих клеток экспрессируется CD44 – рецептор ГК, который играет ключевую роль в обеспечении миграции клеток. В ряде работ продемонстрировано также взаимодействие между CD44 и матриксными металлопротеиназами, которые, как известно, способствуют дегенерации матрикса суставного хряща и соединительной ткани [8]. Поэтому нарушение регуляции со стороны CD44 может способствовать развитию и прогрессированию многих заболеваний – от ОА до онкологических [9–11]. Согласно результатам иммуногистохимических исследований, повышенная экспрессия CD44 в суставном хряще связана с тяжестью и прогрессированием процесса при ОА коленного сустава [12–14].

Таким образом, ГК является важнейшим компонентом синовиальной среды в норме и участвует в патогенезе ОА. Применение экзогенной ГК при ОА патогенетически обоснованно [15]. Введение препаратов ГК как протезов синовиальной жидкости стало основой целого направления в лечении заболеваний суставов – вискозупплементации.

Необходимо отметить, что причиной применения ГК в разных вариантах послужил не только факт того, что вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости зависят от содержания ГК и что ГК определяет агрегацию протеогликанов в суставном хряще, в связи с чем тормозится его дегенерация [16]. Установлено, что, связываясь с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов, ГК непосредственно ингибирует экспрессию важнейшего провоспалительного цитокина – интерлейкина 1 β , что приводит к снижению синтеза матриксных металлопротеиназ, участвующих в дегенерации хряща и костной ткани, и опосредованно – другого провоспалительного цитокина – интерлейкина 6, что также влияет на ремоделирование субхондральной кости. В результате связывания ГК с рецепторами CD44 хондроцитов снижается экспрессия ферментов из группы дезинтегринподобных металлопротеиназ с мотивами тромбоспондина, которые активно участвуют в расщеплении структурных элементов хрящевого матрикса.

Гиалуроновая кислота снижает окислительный стресс, индуцированный интерлейкином 1 β , выработку простагландина E₂, что способствует уменьшению выраженности воспаления и апоптоза хондроцитов [15].



Эффективность препаратов гиалуроновой кислоты

Результаты многочисленных исследований и мета-анализов подтверждают существенное превосходство препаратов ГК для внутрисуставного введения над плацебо. Так, обширный метаанализ исследований, опубликованных в 1960–2014 гг., проведенный Американским обществом спортивной медицины, показал, что шансов ответить на лечение по критериям OMERACT-OARSI у получавших ГК было на 15 и 11% больше, чем у тех, кто применял внутрисуставные инъекции глюкокортикоидами или плацебо ($p < 0,05$ в обоих случаях) [17]. Полученные данные стали обоснованием широкого применения препаратов ГК.

В России также был проведен ряд исследований ГК при ОА, преимущественно при ОА коленного сустава, включая долговременные исследования с использованием артроскопии и контроля с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в динамике [5], а также контролируемые исследования, продемонстрировавшие максимальную эффективность препаратов высокомолекулярной ГК на относительно ранних стадиях ОА [18, 19].

Повышение эффективности препаратов ГК во многом обусловлено применением технологий конъюгации и синтеза полимеров с перекрестными сшивками [20]. Данные технологии за счет присоединения молекулы к цепи ГК через ковалентную связь с формированием перекрестной сшивки, то есть за счет образования соединений, связывающих цепи нативной или конъюгированной ГК через две и более ковалентные связи, позволяют получить бионические кросс-линк препараты гиалуроновой кислоты (особый ряд продуктов). Их принципиальное отличие от обычных линейных ГК заключается в том, что в суставе они способны находиться длительное время, что позволяет улучшить фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата [21]. Такие лекарственные средства требуют особого подхода, в частности желательно делать прекондиционирование сустава полинуклеотидами или низкомолекулярными линейными ГК. Последовательные инъекции – сначала линейной, а потом сшитой ГК, которая является наиболее устойчивой к ферментативной деградации, способны обеспечить дополнительный клинический эффект, что показано в эксперименте [20, 22], а также у пациентов с ОА коленного сустава, когда улучшения в отношении выраженности боли и функционального состояния после введения препарата сохранялись в течение восьми-девяти месяцев с тенденцией к нарастанию клинического ответа [23, 24].

Для проведения высокоэффективной вискоsupплементации с помощью методики прекондиционирования на российском фармацевтическом рынке представлены препараты гиалуроната натрия 1%, 10 мг/мл, 3 мл (Флексотрон® Форте), 1,6%, 16 мг/мл,

2 мл (Флексотрон® Смарт), 2%, 20 мг/мл, 3 мл с попережными кросс-линк связями (Флексотрон® Кросс). С их помощью может быть обеспечено совместное последовательное введение линейной ГК и бионического кросс-линк препарата ГК.

Применение данных препаратов ГК позволяет достичь длительного и стабильного клинического эффекта, снизить частоту суставных пункций, тем самым повысить безопасность лечения и улучшить его фармакоэкономические параметры [20].

Место препаратов гиалуроновой кислоты в клинических рекомендациях

Методика вискоsupплементации – введения экзогенной ГК в полость сустава патогенетически обоснованна. Кроме того, ее действие подтверждено клиническим опытом. Именно поэтому данный метод занимает все большее место в практике ревматологов и травматологов-ортопедов.

В клинических исследованиях доказаны симптоматическая эффективность и определенный структурно-модифицирующий потенциал ГК при различных нозологических формах ОА, в первую очередь при ОА коленного сустава, а также хороший профиль безопасности [5, 20].

Введение препаратов ГК включено в клинические рекомендации Минздрава России по лечению больных ОА коленного сустава («Гонартроз» [25]) и ОА тазобедренного сустава («Коксартроз» [26]), в рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита [27]. Такое может быть компонентом трехэтапной стратегии ведения больных ОА [28].

Европейская группа по вискоsupплементации разработала следующие рекомендации по применению этого метода при ОА коленного сустава [29]:

- 1) вискоsupплементацию следует рассматривать только у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава;
- 2) можно рассматривать при заболевании, симптомы которого наблюдаются более трех месяцев;
- 3) можно рассматривать как лечение первой линии, если пациент отказывается принимать анальгетики или если они противопоказаны;
- 4) перед рассмотрением возможности назначения вискоsupплементации рекомендуется оценить боль по визуальной аналоговой или цифровой шкалам;
- 5) использование вискоsupплементации можно рассматривать у пациентов с выраженностью боли от трех до восьми баллов по десятибалльной цифровой шкале;
- 6) перед применением вискоsupплементации необходимо сделать стандартную рентгенографию коленного сустава;
- 7) стандартная рентгенография коленного сустава, выполненная до принятия решения об использовании вискоsupплементации, должна



- быть проведена менее чем за 12 месяцев до начала лечения;
- 8) перед принятием решения о применении виско-супплементации при нормальной рентгенограмме диагноз ОА должен быть подтвержден с помощью МРТ- или компьютерной артрограммы;
 - 9) радиологическая классификация Келлгрена – Лоуренса является ключевым фактором при принятии решения о проведении виско-супплементации;
 - 10) проведение виско-супплементации можно рассмотреть с целью облегчения боли, улучшения функции и снижения потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах;
 - 11) использование виско-супплементации не следует рассматривать с целью купирования обострения ОА коленного сустава при наличии суставного выпота;
 - 12) внутрисуставное введение глюкокортикоидов одновременно с виско-супплементацией необоснованно;
 - 13) виско-супплементацию можно рассматривать как фармакологическое лечение первой линии у пациентов с наличием противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов или анальгетиков;
 - 14) проведение виско-супплементации можно обсудить у пациентов, которым противопоказаны операции по эндопротезированию коленного сустава;
 - 15) при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, желудочно-кишечные расстройства, почечная недостаточность и др.) виско-супплементация позволяет избежать применения потенциально более опасных методов лечения (применения нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов);
 - 16) использование виско-супплементации при ОА коленного сустава можно обсуждать у пациентов, получающих антиагреганты, антагонисты витамина К и прямые ингибиторы фактора Ха или тромбина;
 - 17) после первого курса виско-супплементации по поводу ОА коленного сустава больным показано наблюдение для оценки эффективности примерно через шесть месяцев после инъекции.

Заключение

Применение при ОА препаратов ГК как одного из основных компонентов консервативного лечения и как основы виско-супплементации обоснованно с точки зрения патогенеза, симптоматической эффективности и экономической целесообразности. Использование бионических кросс-линк вариантов молекул ГК (серия Флексотрон®), включая методику преколонизирования сустава, позволяет повысить ее клиническую эффективность и длительность действия. ☺

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Chen D., Shen J., Zhao W., et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017; 5: 16044.
3. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019; 13 (2): 9–21.
4. Schroepel J.P., Crist J.D., Anderson H.C., Wang J. Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis. *Histol. Histopathol.* 2011; 26 (3): 377–394.
5. Лучихина Л.В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: НПО «Медицинская энциклопедия» РАМН, ЗАО «ШИКО», 2001.
6. Jørgensen A.E.M., Agergaard J., Schjerling P., et al. The regional turnover of cartilage collagen matrix in late-stage human knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022; 30 (6): 886–895.
7. Michelacci Y.M., Baccarin R.Y.A., Rodrigues N.N.P. Chondrocyte homeostasis and differentiation: transcriptional control and signaling in healthy and osteoarthritic conditions. *Life (Basel).* 2023; 13 (7): 1460.
8. Каратеев Д.Е. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (9): 38–46.
9. Vano F., Tammi M.I., Kang D.W., et al. Single-molecule unbinding forces between the polysaccharide hyaluronan and its binding proteins. *Biophys. J.* 2018; 114 (12): 2910–2922.
10. Underhill C. CD44: the hyaluronan receptor. *J. Cell Sci.* 1992; 103 (Pt. 2): 293–298.
11. Isacke C.M., Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34 (7): 718–721.
12. Yuan Y., Liu Q., Zhang F., Luo W. Effect of ligand-receptor interaction of osteopontin-CD44 on the expression of hyaluronic acid in human knee osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020; 45 (9): 1015–1023.
13. Zer N.S., Ben-Ghedalia-Peled N., Gheber L.A., Vago R. CD44 in bone metastasis development: a key player in the fate decisions of the invading cells? *Clin. Exp. Metastasis.* 2023; 40 (2): 125–135.



14. Zhang F.J., Luo W., Gao S.G., et al. Expression of CD44 in articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis. *Mod. Rheumatol.* 2013; 23 (6): 1186–1191.
15. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология.* 2019; 13 (2): 96–104.
16. Maheu E., Ayrat X., Dougados M. A hyaluronan preparation (500–730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56 (10): 804–813.
17. Trojian T.H., Concoff A.L., Joy S.M., et al. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br. J. Sports Med.* 2016; 50 (2): 84–92.
18. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (5): 560–569.
19. Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Саркопения у пациентов старшего возраста с остеоартритом крупных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (2): 235–242.
20. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика прекондиционирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 24–30.
21. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration.* 2020; 1: 102–113.
22. Elmersy S., Funakoshi T., Sasazawa F., et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (1): 121–127.
23. Blicharski T., Łukasik P., Plebanski R., et al. Efficacy and safety of intra-articular cross-linked sodium hyaluronate for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective, active-controlled, randomized, parallel-group, double-blind, multicenter study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (8): 2982.
24. Bashaireh K., Naser Z., Hawadya K.A., et al. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing phase IV study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 2063–2072.
25. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Гонартроз. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (дата обращения – 06.03.2024).
26. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Коксартроз. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1 (дата обращения – 06.03.2024).
27. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–350.
28. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом: обзор. *Вестник восстановительной медицины.* 2022; 21 (6): 30–41.
29. Conrozier T., Diraçoglu D., Monfort J., et al. EUROVISCO good practice recommendations for a first viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis. *Cartilage.* 2023; 14 (2): 125–135.

Hyaluronic Acid Preparations in the Complex Therapy of Osteoarthritis: Modern Possibilities

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease and the main cause of musculoskeletal pain in adults. So, OA is of great medical and social importance.

One of the main methods of conservative treatment of OA is viscosupplementation – a technique for restoring the viscoelastic protection system of the joint by intraarticular injection of hyaluronic acid preparations. This technique is justified by the peculiarities of the pathogenesis of OA and many clinical studies, and is included in Russian and international clinical recommendations for the management of patients with OA of the knee and hip joints. A promising modern direction is the use of bionic cross-link variants of hyaluronic acid molecules (series Flexotron®), including the technique of preconditioning of the joint, which can additionally increase the clinical effectiveness and duration of action of the drug.

Keywords: *osteoarthritis, hyaluronic acid, cross-link hyaluronic acid molecule*

Флексотрон® ФОРТЕ

улучшенная
версия
легендарного
классического
Ферматрона®

Лучшая версия себя!

3 мл

1 %

10 мг/мл



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ



Новые стратегии медицинской реабилитации пациентов с остеоартритом коленного сустава, основанные на принципах иммунологической толерантности

И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.,
И.Э. Ицкович, д.м.н., А.Л. Бурулев, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Ицкович И.Э., Бурулев А.Л. Новые стратегии медицинской реабилитации пациентов с остеоартритом коленного сустава, основанные на принципах иммунологической толерантности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-18-24

Обсуждаются механизмы формирования первичного остеоартрита (ОА) коленного сустава. Представлены рекомендации Ассоциации ревматологов России по основным принципам реабилитации при ОА, включая применение медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции болевого синдрома, улучшения двигательной активности и качества жизни пациентов. Рассмотрен клинический пример успешного ведения коморбидных пациентов с первичным ОА коленного сустава, осложненным синовитом, получавших биологически активную добавку Артнео (Artneo), в состав которой входят неденатурированный коллаген II, экстракт босвеллии, метилсульфонилметан, витамины D₃ и С. Проанализирована патогенетическая роль каждого компонента Артнео в медицинской реабилитации больных, обусловленная их анальгетической и противовоспалительной активностью, а также формированием механизмов иммунологической толерантности к антигенным структурам хряща.

Прослеживается динамика клинического течения ОА, синовита и биохимической структуры хряща по данным МРТ коленного сустава в режиме T2-картирования, в том числе на фоне лечения Артнео и через шесть месяцев наблюдения. Установлено, что важными преимуществами Артнео являются быстрое купирование болевого синдрома и уменьшение синовита при значительном сокращении сроков использования анальгетиков, в том числе у коморбидных пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а также повышение функциональной активности и безопасность лечения.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, медицинская реабилитация, симптоматические препараты замедленного действия, Артнео



Введение

На сегодняшний день остеоартрит (ОА) лидирует среди патологий, приводящих к нетрудоспособности и инвалидизации общей популяции, что определяет необходимость профилактики его развития и повышения эффективности лечения и реабилитации [1, 2]. Важным компонентом сохранения функциональной активности суставов и, следовательно, качества жизни пациентов с ОА является медицинская реабилитация. Методы медицинской реабилитации отражены в европейских, международных и российских клинических рекомендациях.

В Российской Федерации создана трехэтапная система реабилитации (приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1705 «О порядке организации медицинской реабилитации») [3]. На первом этапе помощь больным оказывается в отделениях реабилитации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания. Второй этап осуществляется в стационарных условиях (реабилитационных центрах, отделениях реабилитации), третий этап – в амбулаторных условиях. Необходимо подчеркнуть, что методы медицинской реабилитации должны применяться уже на ранних стадиях ОА, что способствует замедлению прогрессирования заболевания и длительному сохранению функциональной способности суставов.

Патогенетические механизмы первичного остеоартрита коленного сустава

При ОА наблюдается поражение всех тканей сустава, включая суставной хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость и капсулу, а также периапартулярные ткани [4]. Патология развивается вследствие нарушения баланса катаболических и анаболических процессов в суставном хряще, обусловленного локальными воспалительными изменениями. Последние сопровождаются выработкой провоспалительных цитокинов, стимулирующих синтез катаболических ферментов, включая матриксные металлопротеиназы, опосредующие деструкцию тканей сустава [5]. В число наиболее значимых для патогенеза ОА воспалительных медиаторов входят интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 6. Они активируют большое количество сигнальных путей, запускающих основные патогенетические реакции. Частью этого процесса является выработка хемокинов, опосредующих миграцию в пораженный сустав воспалительных клеток, что приводит к увеличению продукции провоспалительных факторов. На фоне хронического воспаления в суставе происходит постепенная утрата иммунологической толерантности против поврежденного коллагенового остова, что приводит к продукции антител против коллагена II и провоспалительных цитокинов синовиоцитами. Локальная выработка провоспалительных цитокинов не только усугубляет дегенеративные изменения тканей сустава, но и служит ключевым фактором возникновения болевых ощущений. Их формирова-

ние во многом связано с увеличением содержания ФНО- α . При ОА его концентрация в суставах коррелирует с интенсивностью боли и функциональной недостаточностью [6]. Ткани сустава, включая синовиальную оболочку, суставной хрящ, мениск и субхондральную кость, также являются мишенью для нейропептидов. Дегенеративные изменения тканей сустава при ОА отчасти обусловлены нарушением их иннервации и выработкой нейропептидов. Сенсорные нейротрансмиттеры имеют критическое значение для регуляции трофики тканей, во многом определяя их функциональные возможности и поддержание гомеостаза. Они модулируют свойства суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочки как в норме, так и при патологии.

Блокирование суставов из-за дистрофических изменений в капсульно-связочном аппарате и ригидности околосуставных мышц значительно ухудшает двигательные возможности пациентов [7].

Основные принципы медицинской реабилитации

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, пятью основными принципами реабилитации при ОА являются [7]:

- 1) уменьшение болевого синдрома и воспаления, восстановление тонуса скелетных мышц и двигательных реакций, контрактуры, снижение потребности в простых анальгетиках и нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), а также улучшение качества жизни больного;
- 2) одновременное воздействие на суставы, прилегающие группы мышц, биомеханику в целом;
- 3) сочетание с любой медикаментозной терапией;
- 4) воздействие на другие органы и системы с учетом наличия коморбидных состояний;
- 5) составление персонализированных программ реабилитации исходя из показаний и противопоказаний.

В пересматриваемые в настоящее время национальные клинические рекомендации по медицинской реабилитации пациентов с ОА были включены медикаментозные методы (симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), НПВП, препараты гиалуроновой кислоты, глюкокортикоиды для внутрисуставного введения), а также немедикаментозные (лечебная физкультура, аэробика, аквааэробика и др.), ортезирование, физиотерапия (тепло-/холод-терапия, ультразвуковая терапия, электростимуляция, чрескожная электронейростимуляция, рефлексотерапия, массаж и мануальная терапия). Кроме того, обязательным компонентом программы реабилитации признаны образовательно-обучающие программы и коррекция (снижение) массы тела [8].

Согласно результатам рандомизированных международных и российских исследований, ОА относится к болезням с высокой коморбидностью [9, 10]. Наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, заболева-



ниями желудочно-кишечного тракта и хронической обструктивной болезнью легких [11–13]. Поэтому медицинская реабилитация коморбидного пациента с ОА является непростой задачей и требует индивидуального подхода [14].

Патогенетические механизмы комплекса Артнео

Установлено, что регулярный низкодозовый прием *per os* молекулы с антигенными свойствами, в частности коллагена II в нативной форме, приводит к формированию пула Трег-клеток, специфичных к коллагену II, продукции противовоспалительных цитокинов (трансформирующего фактора роста β , ИЛ-10), подавлению выработки провоспалительных цитокинов и ферментов разрушения хряща, компенсируя или даже восстанавливая механизмы утраченной иммунологической толерантности [15].

Определено, что применение неденатурированного куриного коллагена II и витаминов С и D₃ в комплексном лечении ОА в составе многокомпонентной добавки к пище Артнео ассоциируется со статистически

значимым улучшением функциональной активности суставов и снижением выраженности болевого синдрома [16]. Метаанализ нескольких рандомизированных клинических испытаний показал, что компоненты, входящие в состав Артнео, а именно экстракт *Boswellia serrata* и неденатурированный коллаген II, по-видимому, оказывают более сильный симптоматический эффект в краткосрочной перспективе при ОА, чем наиболее широко используемые средства, такие как глюкозамин и хондроитин [17]. Подтвержден аналгетический и противовоспалительный эффект метилсульфометана и экстракта *Boswellia serrata*, активным компонентом которого является 3-О-ацетил-11-кето- β -босвеллиевая кислота – сильный ингибитор 5-липоксигеназы, играющий ключевую роль в биосинтезе лейкотриенов из арахидоновой кислоты в клеточном воспалительном каскаде [18, 19].

Оценка эффективности и безопасности комбинированного комплекса Артнео при остеоартрите коленного сустава

На базе медсанчасти № 157 Санкт-Петербурга проведено шестимесячное (апрель 2022 г. – март 2023 г.) открытое рандомизированное проспективное одноцентровое клиническое исследование эффективности и переносимости Артнео (АН) по сравнению с активным контролем у пациентов с ОА коленного сустава. Целью исследования стала оценка эффективности поддерживающих свойств и безопасности Артнео.

В исследование были включены 70 пациентов с первой – третьей стадиями первичного ОА коленного сустава, которые были распределены на две группы. Основная группа (n = 35) получала АН по одной капсуле в сутки. Группе сравнения (n = 35) была назначена комбинация глюкозамина гидрохлорида (ГХ) 500 мг и хондроитина сульфата 500 мг по стандартной схеме. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям ОА и коморбидным состояниям.

Исследование предполагало девять визитов для оценки эффективности регулярно проводимой терапии: рандомизация, инициация терапии, а также 7 ± 1, 30 ± 2, 60 ± 2, 90 ± 3, 120 ± 3, 150 ± 3 и 180 ± 4 дни от начала приема препаратов. Во время каждого визита проводились измерение окружности целевого коленного сустава, оценка индекса остеоартрита Западного Онтарио и Университета Макмастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index, WOMAC) и его тяжести по индексу Лекена, выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0–10 см), качества жизни по опроснику Short Form 36 (SF-36). По окончании лечения эффективность проводимой терапии анализировалась врачом и пациентом по интегральной шкале оценки результатов лечения (Integrative Medicine Outcome Scale, IMOS). Кроме того, анализировались нежелательные явления и потребность в аналгетиках.

Исходно и по окончании лечения проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) целевого сустава с T2-картированием хряща.

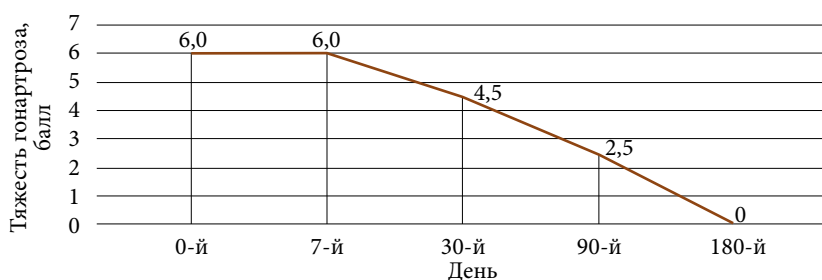


Рис. 1. Степень тяжести гонартроза, оцениваемая по индексу Лекена, у пациентки Д. с остеоартритом коленного сустава исходно, через 7, 30, 90 и 180 дней приема Артнео

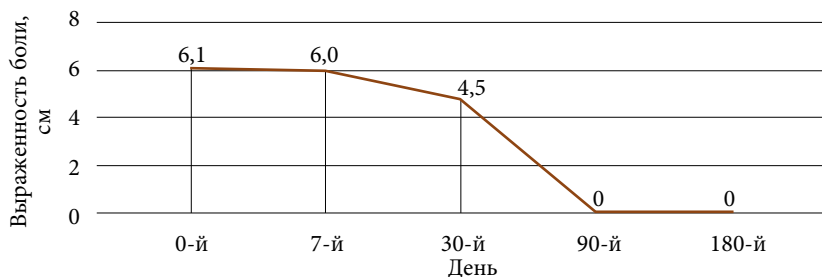


Рис. 2. Выраженность боли по ВАШ у пациентки Д. с остеоартритом коленного сустава исходно, через 7, 30, 90 и 180 дней приема Артнео

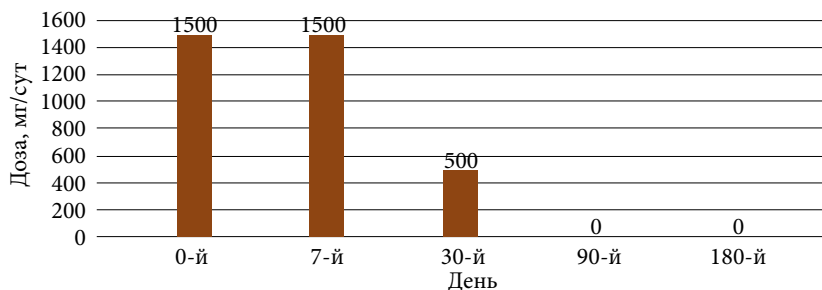


Рис. 3. Доза парацетамола, которую принимала пациентка Д. исходно, через 7, 30, 90 и 180 дней приема Артнео



На протяжении шести месяцев в обеих группах наблюдали улучшение значений WOMAC и уменьшение выраженности боли. Больше снижение утренней скованности отмечено в группе АН.

Через три месяца тяжесть ОА уменьшилась с умеренной до слабой в группе АН и оказалась значимо ниже по сравнению с таковой в группе ГХ. В группе АН качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, было выше. В группе АН наибольший эффект ($> 0,6$) получен по показателю «Телесная боль» (0,608) опросника SF-36, умеренный результат – по физическому компоненту здоровья и субшкалам «Ролевое функционирование», «Физическое функционирование» и «Социальное функционирование». В группе ГХ умеренный результат отмечен по физическому компоненту здоровья и субшкале «Телесная боль».

Через шесть месяцев в обеих группах зафиксировано улучшение ультраструктуры хряща (время T2-релаксации), в группе АН – более выраженное снижение площади синовита (в 2,95 и 1,37 раза соответственно).

У коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне применения АН и ГХ не отмечено клинически значимых нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей. Эффективность АН в медицинской реабилитации коморбидного пациента с ОА из рассматриваемой когорты убедительно демонстрирует приведенный ниже клинический случай.

Пациентка Д. 63 лет обратилась с жалобами на боль стартового характера в коленных суставах (больше слева), крепитацию в области коленных суставов при движении, припухлость левого коленного сустава, утреннюю скованность в суставах до десяти минут. Боли механического характера в суставах беспокоили около двух лет. За последний год стали отмечаться припухлость левого коленного сустава после длительной ходьбы, вечерняя боль, ограничение движения и хруст в коленных суставах. Около десяти лет больную беспокоила боль в грудном и поясничном отделах позвоночника при длительном стоянии и после поднятия тяжести. Для снятия болевого синдрома принимала парацетамол в дозе 1500 мг/сут. Прием хондроитина сульфата около 12 месяцев назад кратковременно (четыре недели) без значимого эффекта с самостоятельной отменой.

Согласно данным лабораторного исследования, отсутствие признаков воспалительного поражения суставов, а также гиперурикемии.

Коморбидная патология была представлена:

- ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения, впервые выявленная), по поводу которой пациентка принимала Тромбо АСС в дозе 100 мг, бисопролол в дозе 2,5 мг, розувастатин в дозе 10 мг/сут;
- артериальной гипертензией, диагностированной в 52 года, с приемом лозартана в дозе 50 мг, амлодипина в дозе 10 мг, гипотиазида в дозе 25 мг/сут, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст.;

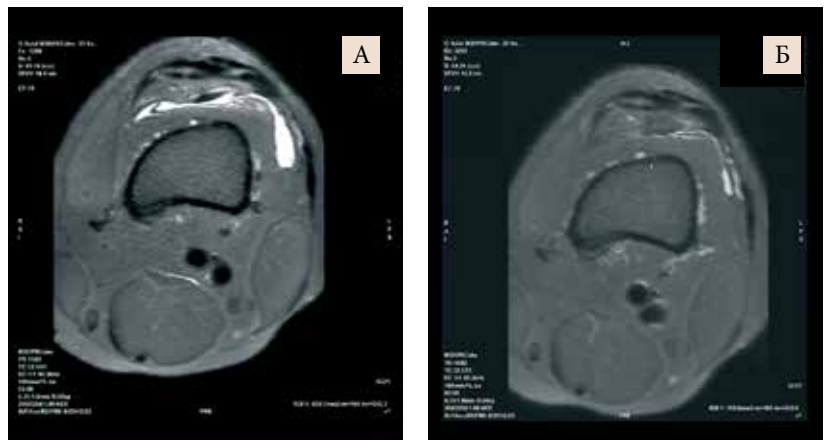


Рис. 4. Площадь синовита левого коленного сустава у пациентки Д. по данным МРТ исходно (А – 8,1 см²) и через шесть месяцев приема Артнево (Б – 1,5 см²)

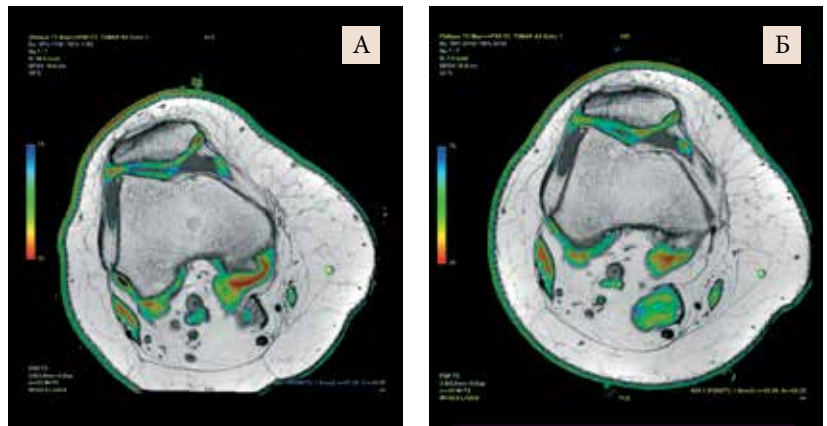


Рис. 5. Время T2-релаксации хряща у пациентки Д. по данным картирования исходно (А – 40 мс) и через шесть месяцев приема Артнево (Б – 36 мс)

- сахарным диабетом 2 типа, принимала глибенкламид в дозе 5 мг;
- ожирением первой степени (индекс массы тела (ИМТ) – 31 кг/м²);
- грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;
- рефлюкс-эзофагитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки вне обострения;
- ранней хирургической менопаузой (в 38 лет ампутация матки и яичников в связи с множественным аденоматозным поражением).

При осмотре отмечалась припухлость левого коленного сустава. Движения активные и пассивные ограничены из-за сильной боли (ВАШ – 6 см). Пальпация левого коленного сустава болезненная по медиальной поверхности. При сгибании в суставах отмечался параартикулярный хруст. Окружность левого коленного сустава – 430 мм, правого – 412 мм. Общий балл по WOMAC – 31. Альгофункциональный индекс Лекена – 6 баллов (средняя тяжесть заболевания). Рентгенография левого коленного сустава: сужение суставной щели, субхондральный склероз, формирование остеофитов.



Таблица 1. Показатели ИМТ, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений у пациентки Д. исходно и через 180 дней терапии Артнео

Показатель	Значение
ИМТ, кг/м ² :	
▪ исходно	31
▪ после лечения	31
Систолическое давление, мм рт. ст.:	
▪ исходно	138
▪ после лечения	136
Диастолическое давление, мм рт. ст.:	
▪ исходно	87
▪ после лечения	89
Частота сердечных сокращений в минуту:	
▪ исходно	68
▪ после лечения	66
Частота дыхательных движений в минуту:	
▪ исходно	15
▪ после лечения	15

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови у пациентки Д. исходно и через 180 дней терапии Артнео

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л:	
▪ исходно	137
▪ после лечения	137
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$:	
▪ исходно	4,56
▪ после лечения	4,57
Тромбоциты, $\times 10^9/л$:	
▪ исходно	244
▪ после лечения	245
Лейкоциты, $\times 10^9/л$:	
▪ исходно	5,8
▪ после лечения	6,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$:	
▪ исходно	3,3
▪ после лечения	3,3
Лимфоциты, ммоль/л:	
▪ исходно	1,91
▪ после лечения	2,09
Моноциты, $\times 10^9/л$:	
▪ исходно	0,4
▪ после лечения	0,4
Эозинофилы, $\times 10^9/л$:	
▪ исходно	3
▪ после лечения	3
Базофилы, $\times 10^9/л$:	
▪ исходно	3
▪ после лечения	2
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч:	
▪ исходно	14
▪ после лечения	13

Заключение: ОА второй стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса.

По данным МРТ левого коленного сустава: синовит, площадь синовита – 8,1 мм².

T2-цветное картирование хряща: время релаксации – 40 мс.

Программа лечения пациентки Д. включала лечебную физкультуру, ходьбу с опорой, коррекцию веса, прием парацетамола по требованию. Из-за коморбидной патологии при сильном болевом синдроме назначение НПВП было противопоказано, в качестве альтернативы SYSADOA рекомендован комплекс Артнео, который превосходит по эффективности комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида по таким показателям, как уменьшение МРТ-признаков синовита, тяжести течения гонартроза по индексу Лекена и боли.

Пациентка Д. получала Артнео по одной капсуле в сутки во время еды в течение 180 дней.

Оценка динамики суставного синдрома проводилась через 7, 30, 90 и 180 дней.

Клинически значимое снижение тяжести течения ОА по индексу Лекена, болевого синдрома по ВАШ и потребности в парацетамоле наблюдалось уже через 30 дней (рис. 1–3). Через 90 дней значения индекса Лекена уменьшились в 2,5 раза, боль по ВАШ – до 0 см, а также потребность в приеме парацетамола. К 180-му дню применения Артнео наблюдалась медикаментозно индуцированная ремиссия ОА (индекс Лекена – 0 баллов, ВАШ – 0 см, суточная доза парацетамола – 0 мг). Согласно данным МРТ левого коленного сустава, через шесть месяцев приема Артнео площадь синовита уменьшилась в 5,4 раза – с 8,1 до 1,5 см² (рис. 4). Исходя из результатов цветового картирования, к концу наблюдения отмечена тенденция к снижению времени T2-релаксации хряща – с 40 до 36 мс, которое, как известно, повышается по мере прогрессирования дегенерации хряща (рис. 5).

Важно отметить, что анализ клинических и лабораторных показателей в динамике на фоне терапии Артнео свидетельствовал об отсутствии их достоверных изменений через шесть месяцев наблюдения (табл. 1–3).

Заключение

В ходе проведенного открытого рандомизированного одноцентрового проспективного исследования в параллельных группах установлено, что у коморбидных пациентов с ОА коленного сустава эффективность поддерживающих свойств комплекса Артнео не ниже, а по ряду показателей даже выше активного контроля препаратом ГХ. Это заключается в достоверном снижении выраженности болевого синдрома, скованности, окружности целевого коленного сустава и улучшении функции сустава по ВАШ и WOMAC, а также в уменьшении тяжести ОА по индексу Лекена через 30 дней от начала лечения и более значимой положительной динамике через шесть месяцев [20]. Выявленные нами факты согласуются с результатами ранее проведенных российских [21, 22] и международных исследований



и имеют важное практическое значение для выбора симптоммодифицирующей терапии коморбидным пациентам (сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек) с противопоказаниями для назначения НПВП.

Важным оказалось проведение МРТ коленных суставов с T2-картированием хряща. По итогам МРТ у большей части пациентов к завершающему визиту определялось снижение площади выпота и/или улучшение ультраструктуры хряща, статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако следует отметить, что через шесть месяцев терапии более выраженную положительную динамику площади синовита наблюдали в группе АН, чем в группе ГХ (в 2,95 и 1,37 раза соответственно). Полученные данные свидетельствуют о значимом противовоспалительном эффекте АН, обусловленном входящими в его состав неденатурированным коллагеном II, метилсульфометаном и экстрактом *Boswellia serrata*, и возможности его применения у пациентов с синовитами при метаболическом и воспалительном фенотипах ОА.

При оценке качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов, получавших АН или ГХ, только у первых продемонстрирован большой эффект по показателю «Телесная боль».

Представленные данные согласуются с оценкой проводимой терапии врачом по IMOS по окончании курса лечения. Она подтверждает достоверное улучшение в группе АН по сравнению с группой ГХ.

Таким образом, сопоставимость клинического эффекта АН с активным контролем ГХ и отсутствие клинически значимых нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей на фоне применения АН свидетельствуют об эффективности, хорошей переносимости и безопасности последнего, в том числе у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом, у которых ограничено применение НПВП.

Комплекс Артнео может быть рекомендован к применению в комплексной терапии ОА у этой категории пациентов.

Таблица 3. Динамика показателей биохимического анализа крови у пациентки Д. исходно и через 180 дней терапии Артнео

Показатель	Значение
Аланинаминотрансфераза, ед/л:	
■ исходно	23
■ после лечения	22
Аспаратаминотрансфераза, ед/л:	
■ исходно	22
■ после лечения	23
Глюкоза, ммоль/л:	
■ исходно	5,5
■ после лечения	5,4
Билирубин общий, мкмоль/л:	
■ исходно	10,6
■ после лечения	11,4
Креатинин, мкмоль/л:	
■ исходно	81
■ после лечения	83
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² :	
■ исходно	90
■ после лечения	85
Мочевая кислота, мкмоль/л:	
■ исходно	252
■ после лечения	227
Ревматоидный фактор, МЕ/мл:	
■ исходно	13
■ после лечения	13
Щелочная фосфатаза, ед/л:	
■ исходно	147
■ после лечения	168

Важными преимуществами Артнео стали быстрое купирование болевого синдрома и уменьшение признаков синовитов при значительном сокращении сроков использования анальгетиков у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, что повысило функциональную активность и безопасность медикаментозной реабилитации в данной когорте. ☼

Литература

- Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016; 2 (8): 116–124.
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
- Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017; 3: 121–128.
- Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм. 2019; 16 (2): 75–82.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (11 (II)): 44–47.
- Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром. Фарматека. 2015; 17: 15–19.
- Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 4–8.
- Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 11 (II): 48–52.



9. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019; 4: 2–6.
10. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурномодифицирующем действии. Современная ревматология. 2021; 15 (6): 117–123.
11. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Безопасная симптом-модифицирующая терапия остеоартрита у коморбидных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 24–31.
12. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (21): 40–46.
13. Жугрова Е.С., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р. Взгляд на остеоартрит с позиций доказательной медицины и собственного опыта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (3): 167–173.
14. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (11 (II)): 48–52.
15. Rakesh M., Niranjana R.R., Varsha N. Multimodal anti-inflammatory approach to osteoarthritis management – review of T cell immunomodulation with undenatured (native) collagen type II and LOX inhibition with Boswellia. Nov. Tech. Arthritis Bone Res. 2019; 3 (4): 555–618.
16. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr. J. 2016; 15: 14.
17. Ganpeng Yu.G., Xiang W., Zhang T., et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Complement. Med. Ther. 2020; 20 (1): 225.
18. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., et al. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. Osteoarthritis Cartilage. 2006; 14 (3): 286–294.
19. Bergink A.P., Uitterlinden A.G., Van Leeuwen J., et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam study. J. Clin. Rheumatol. 2009; 15 (5): 230–237.
20. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава. Терапевтический архив. 2023; 95 (12): 1141–1150.
21. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Беляева И.Б. и др. Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии». Современная ревматология. 2023; 17 (6): 136–142.
22. Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Беляева И.Б. и др. Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов. Терапевтический архив. 2024; 96 (1): 68–74.

New Strategies for the Medical Rehabilitation of Patients with Osteoarthritis of the Knee, Based on the Principles of Immunological Tolerance

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof., I.E. Itskovitch, MD, PhD, A.L. Burulev, PhD

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina B. Belyayeva, belib@mail.ru

Discussed the mechanisms of formation of primary osteoarthritis (OA) of the knee joint. Presented the recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia on the basic principles of rehabilitation in OA, including drug and non-drug methods of pain correction, improvement of motor activity and quality of life of patients. A clinical example of successful management of comorbid patients with primary knee OA complicated by synovitis who received the biologically active supplement Artneo, which includes non-denatured collagen II, boswellia extract, methylsulfonylmethane, vitamins D₃ and C. Analyzed the pathogenetic role of each component of Artneo in the medical rehabilitation of such patients due to their analgesic and anti-inflammatory activity, as well as the formation of mechanisms of immunological tolerance to antigenic structures of cartilage. The dynamics of the clinical course of OA, synovitis and the biochemical structure of cartilage are traced according to MRI of the knee joint in the T2-mapping mode, including against the background of Artneo treatment and after six months of observation. It has been established that an important advantage of Artneo is the rapid relief of pain syndrome and reduction of synovitis with a significant reduction in the duration of use of analgesic therapy, including comorbid patients with a high risk of developing cardiovascular complications, as well as increased functional activity and safety of treatment.

Keywords: osteoarthritis, knee joints, medical rehabilitation, symptomatic delayed-action drugs, Artneo

АРТНЕО®

Специальный коллаген для защиты суставов и позвоночника

- Именно нативный коллаген II типа в дозировке 40 мг обладает радикально новым механизмом действия для поддержания здоровья суставов и позвоночника*
- Удобен в применении – всего 1 капсула в день



*Эффективность и переносимость пищевой добавки «неденатурированный коллаген II типа» для снижения выраженности симптомов остеоартроза коленного сустава: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование», Джеймс П. Луго, Зайнулабедин М. Саид и Ненси Э. Лейн. Журнал питания (Nutritional Journal). doi: 10.1186/s12937-016-0130-8. PMID: 268227114; PMCID: PMC4731911 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822714/>;
Сертификат соответствия № РОСС RU.БЦ01.Н00581

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Современные стратегии эффективной фармакотерапии остеоартрита у коморбидных пациентов

В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф., И.Б. Беляева, д.м.н., проф.,
Е.А. Трофимов, д.м.н., Е.С. Жугрова, к.м.н.

Адрес для переписки: Вадим Иванович Мазуров, maz.nwgm@yandex.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Жугрова Е.С. Современные стратегии эффективной фармакотерапии остеоартрита у коморбидных пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 26–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-26-32

Рассмотрены отечественные и международные рекомендации по фармакотерапии пациентов с остеоартритом (ОА).

Представлены результаты метаанализа, включающего 60 плацебо-контролируемых исследований эффективности и переносимости нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) из группы оксикамов лорноксикама у коморбидных пациентов с острой и ревматической болью, которые свидетельствуют о высоком анальгетическом эффекте и благоприятном профиле безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Подчеркнуто преимущество лорноксикама у пациентов старше 65 лет, при назначении которого не требуется коррекции дозы. Кроме того, приводятся результаты проспективных сравнительных исследований по оценке динамики тяжести ОА при применении комбинированных препаратов из группы SYSADOA – Артра и Артра МСМ, которые подтверждают их выраженный симптом-модифицирующий эффект и хорошую переносимость, что позволяет рекомендовать данные препараты для широкого использования в клинической практике у коморбидных пациентов с ОА. Установлено, что при выраженном болевом синдроме назначение у больных ОА коленного сустава сначала Артра МСМ, затем Артра обеспечивало снижение дозы или отмену НПВП и, следовательно, предотвращало развитие нежелательных явлений, характерных для этого класса препаратов.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, нестероидные противовоспалительные препараты, лорноксикам, SYSADOA, Артра, Артра МСМ

Введение

Остеоартрит (ОА) – хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща, которое сопровождается патологическим ремоделированием тканей сустава и проявляется болевым синдромом, развитием краевых остеофитов с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни больных [1]. При ОА чаще поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и позвоночник. Согласно данным эпидемиологических исследований, в России ОА страдают более 14% населения. При этом нетрудоспособность вследствие ОА возросла в три – пять раз.

Будучи причиной стойкой утраты трудоспособности и одной из ведущих причин инвалидизации, на сегодняшний день ОА представляется важной социально-экономической проблемой [2].

Согласно современным представлениям, ОА рассматривается как заболевание суставов, в основе развития которого лежит хроническое низкоинтенсивное воспаление (low-grade inflammation) [3]. Патология характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при микро- и макроповреждениях, которые гиперактивируют адаптивные процессы тканевой репарации, включая провоспалительные реакции иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов.



Исследования последних лет дают основание полагать, что при ОА боль чаще носит смешанный характер. В частности, отмечают наличие элементов нейропатической, ноцицептивной и дисфункциональной боли. При прогрессировании заболевания нередко выявляется рефлекторный спазм мышц, сопровождающийся образованием сухожильно-мышечных контрактур, что является одной из причин усиления уже существующего болевого синдрома [4].

Диагноз ОА устанавливается на основании жалоб, анамнеза, данных объективного и инструментального исследований суставов (табл. 1) [5].

Современные стратегии лечения

Лечение пациентов с ОА включает фармакологические и нефармакологические методы и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение или замедление прогрессирования заболевания, что в конечном счете будет способствовать повышению качества жизни больных [6].

Нефармакологические методы

Нефармакологическим методам лечения придается первостепенное значение, особенно на ранних стадиях ОА. К таковым относятся образовательные программы, систематические занятия лечебной физкультурой, коррекция массы тела, правильное и своевременное применение подручных средств (хождение с тростью, палками для скандинавской ходьбы, ношение супинаторов, ортезов) и др. Физиотерапевтические процедуры назначаются в отсутствие противопоказаний с целью купирования суставной боли, уменьшения отека околосуставных тканей, явлений синовита. Наиболее широко используются фонофорез с анальгетиками, электромагнитное поле сверхвысокой и высокой частоты, магнитолазеротерапия, фонофорез глюкокортикоидов, аппликации теплоносителей (парафин, озокерит), бальнео- и гидротерапия. Для облегчения боли рекомендуются тепловые или холодные аппликации, массаж конечностей, мануальная терапия и др. [7].

Фармакологические методы

Системная терапия. Для подавления боли на начальных стадиях ОА традиционно используются анальгетики, в частности ацетаминофен до 3 г/сут, который во многих случаях обеспечивает необходимый эффект и является сравнительно безопасным. В настоящее время ацетаминофен показан при слабой выраженности боли (≤ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) и наличии противопоказаний к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [8].

При сохранении выраженного болевого синдрома на фоне указанного выше лечения или невозможности назначения НПВП к терапии добавляют опиоидные анальгетики или антидепрессанты. Трамадол или Залдиар (трамадола гидрохлорид 37,5 мг и ацетами-

Таблица 1. Клинико-инструментальная диагностика остеоартрита

Клинические симптомы	Объективные признаки	Рентгенологические признаки
Боль в суставах Усиление боли при физической нагрузке и уменьшение в покое Утренняя скованность не более 30 минут Стартовые боли	Боль при пальпации сустава, пассивных и активных движениях Хруст в суставах при движениях Ограничение амплитуды движений суставов Припухлость суставов Деформация/деформация суставов, в том числе наличие узелков Гебердена и Бушара, варусная или вальгусная деформация коленного сустава Нестабильность суставов Периартикулярная атрофия мышц, в том числе <i>musculus quadriceps</i> , при ОА коленного сустава	Сужение суставной щели Остеофиты Субхондральный склероз

нофен 375 мг) применяют коротким курсом при выраженном болевом синдроме или неэффективности предшествующей терапии [9].

Ведущее место при лечении ОА занимают НПВП, что является патогенетически обоснованным, поскольку основной причиной развития боли и одним из факторов прогрессирования патологии признан воспалительный процесс.

Терапевтический эффект НПВП реализуется за счет подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ) с последующим снижением синтеза провоспалительных простагландинов.

В последние годы внимание было привлечено к проблеме сердечно-сосудистой безопасности средств, избирательно подавляющих ЦОГ-2. Отсутствие у ингибиторов ЦОГ-2 влияния на агрегацию тромбоцитов поставило вопрос об их потенциальной тромботической опасности [10].

В связи со сказанным выше встает вопрос о целесообразности назначения наиболее безопасного с учетом соотношения «польза – риск» НПВП для коморбидных пациентов. Одним из таких препаратов является лорноксикам. Лорноксикам (препарат Ксефокам) относится к оксикамам. Он является мощным сбалансированным ингибитором ЦОГ-1/ЦОГ-2 и отличается быстрым началом действия, высокой скоростью элиминации и низким объемом распределения.

Результаты метаанализа, включавшего 60 плацебо-контролируемых исследований эффективности и переносимости лорноксикама у коморбидных пациентов с острой ($n = 7661$) и ревматической ($n = 3621$) болью, свидетельствуют о низком риске нарушений функции почек (0,2%), развития сердечно-сосудистых нежелательных эффектов в виде повышения артериального давления и нарушения ритма сердца без тромбоемболических осложнений (0,5%). Важно отметить отсутствие достоверных различий в отношении частоты возникновения нежелательных явлений в группах лорноксикама и плацебо.



Таблица 2. Выведение НПВП почками, %

Препарат	Значение
Напроксен	95
Ибупрофен	80
Диклофенак	60
Мелоксикам	50
Лорноксикам	42

Еще одним важным преимуществом лорноксикама у коморбидных пациентов с нефрологическими нарушениями является наименьший процент выведения активного вещества почками (табл. 2) [11].

Кроме того, применение лорноксикама не требует коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

Данные о хорошей переносимости лорноксикама дают основание для его выбора у пациентов с отягощенным анамнезом, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. В комплексном лечении ОА особое место занимает *местная терапия*. Для уменьшения выраженности болевого синдрома и дозы принимаемых НПВП широко используют НПВП в форме мазей, кремов, гелей как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии с хондроитина сульфатом и диметилсульфоксидом, который облегчает проникновение активных компонентов к тканям сустава [12].

При неэффективности анальгетиков показаны антидепрессанты (дулоксетин). Дулоксетин относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Кроме того, он слабо подавляет захват дофамина. При хронической боли, особенно при выявлении признаков нейропатической боли, могут назначаться антиконвульсанты (габапентин, прегабалин) [13].

Как было отмечено ранее, важнейшими задачами лечения ОА являются предотвращение прогрессирования деструкции хрящевого матрикса, сохранение функциональной активности больных и улучшение качества их жизни. С этой целью применяются препараты базисной терапии – симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), которые стимулируют синтез хондроцитами сульфатированных и несulfатированных протеогликанов, повышают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, снижают активность матриксных металлопротеиназ в хрящевой ткани и синовиальной жидкости, тормозят катаболические процессы в хряще и т.д. [14]. Хондроитина сульфат (ХС) – высокомолекулярное соединение, сульфатированный гликозаминогликан, являющийся структурным компонентом матрикса хрящевой ткани. Для ХС доказаны противовоспалительный, анальгетический и анаболический эффекты. В комплексной терапии ОА также используется глюкозамин – аминоксахарид, являющийся предшественником сульфатированных и несulfатированных гликозаминогликанов хрящевой ткани, в частности хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты. Глюкозамина ги-

дрохлорид (ГГ) вступает в реакции синтеза гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов. ХС и ГГ тормозят активность ключевого фактора транскрипции генов провоспалительных и деструктивных медиаторов [15].

Полученные доказательства структурно-модифицирующего действия ХС и ГГ стали предпосылкой для создания лекарственных средств, содержащих оба этих компонента.

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комплекса Артра®, который содержит 500 мг ХС и 500 мг ГГ, подтверждают эффективность и безопасность комбинации у больных ОА [16].

Клиническая эффективность, безопасность и длительность последствия препарата Артра® были оценены у 375 больных с гонартрозом второй и третьей стадий из семи ревматологических центров России. В исследование включались амбулаторные больные обоего пола в возрасте 45–70 лет с тиббиофemorальным гонартрозом в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов, второй и третьей рентгенологическими стадиями по классификации Келлгрена – Лоуренса и болью в коленных суставах более 40 мм по ВАШ. Учитывалась необходимость приема НПВП в течение 30 дней за предшествующие три месяца. Больные были разделены на две группы. Основная группа (n = 203) сначала получала Артра® по одной таблетке два раза в день в течение одного месяца, затем – по одной таблетке один раз в день в течение пяти месяцев и диклофенак натрия по 50 мг два раза в день с последующим снижением дозы при развитии эффекта. Контрольная группа (n = 172) применяла только диклофенак натрия по 50 мг два раза в день в течение шести месяцев с возможным снижением его дозы. Контроль эффективности терапии осуществлялся в начале исследования, на 30-й, 120-й и 180-й дни. Эффективность устанавливалась по общепринятым критериям оценки препаратов для лечения ОА: по индексу остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis, WOMAC), оценке эффективности лечения исследователем и больным, суточной потребности в диклофенаке. Длительность последствия препарата Артра® оценивалась через три месяца по окончании терапии.

Уже через месяц приема Артра® в основной группе по сравнению с группой контроля отмечено достоверное значимое уменьшение боли, скованности и улучшение функционального состояния по индексу WOMAC. Достоверные различия показателей между группами сохранялись и на последующих визитах, в том числе через три месяца по окончании лечения. Так, обследование больных спустя три месяца после завершения терапии показало наличие длительного последствия комплекса Артра®. У больных основной группы по всем оцениваемым показателям индекса WOMAC стабильно отмечалось улучшение в отличие от больных контрольной группы, у которых наблюдалось усиление боли, скованности и ухудшение функции суставов.



Таблица 3. Динамика уровня провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с ОА через 24 недели терапии препаратом Артра®

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев лечения	p
ИЛ-1β, пг/мл	19,4	16,2	0,039
ИЛ-6, пг/мл	19,5	13,5	0,041
ИЛ-18, пг/мл	82,6	64,2	0,042
ФНО-α, пг/мл	9,1	7,6	0,029
СРБ, мг/л	5,9	2,9	0,0077

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови у пациентов с ОА через 24 недели терапии препаратом Артра®, ммоль/л

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев лечения	Уровень статистической значимости
ОХС	4,72 (4,14–5,26)	4,13 (3,76–4,58)	p ₁₋₃ = 0,017
ХС-ЛПНП	2,73 (2,36–3,25)	2,11 (1,67–2,37)	p ₁₋₃ = 0,0024
ХС-ЛПОНП	0,83 (0,68–0,99)	0,77 (0,66–0,88)	p ₁₋₃ = 0,53
ХС-ЛПВП	1,20 (1,14–1,22)	1,20 (1,18–1,21)	p ₁₋₃ = 0,84
ТГ	1,81 (1,43–2,17)	1,67 (1,43–1,93)	p ₁₋₃ = 0,62

Результаты исследования позволили сделать вывод, что комбинированный препарат Артра® является эффективным при ОА коленного сустава. Улучшение состояния зафиксировано в 89,2 и 90,0% случаев по оценке врача и больного соответственно. Наличие у Артра® анальгетического и противовоспалительного действия подтверждалось отменой диклофенака через месяц лечения у 12,2% пациентов, через четыре месяца – у 40,0%, через шесть месяцев – у 61,0%. Таким образом, систематическое применение препарата Артра® позволяло отменить принимаемые НПВП и тем самым предотвратить развитие нежелательных эффектов, которые могут наблюдаться при длительном приеме этого класса препаратов.

Важными представляются результаты исследования, проведенного Е.Ю. Алексенко и соавт. [17]. Ученые проанализировали клиническое течение ОА при применении комплекса Артра® в течение шести месяцев, а также его плейотропные эффекты. В ходе работы были подтверждены ранее установленные анальгетическое и противовоспалительное свойства препарата. Так, через шесть месяцев терапии препаратом Артра® выявлено значительное улучшение клинической картины заболевания по индексу WOMAC. Боль в суставах уменьшилась на 38,4%, скованность – на 29,9%, функция суставов улучшилась на 26,1%. Через 24 недели от начала лечения в два раза сократилась средняя концентрация С-реактивного белка (СРБ). Содержание в крови интерлейкина 1β (ИЛ-1β), ИЛ-6 и ИЛ-18, а также фактора некроза опухоли α (ФНО-α) уменьшилось уже через 12 недель лечения. При этом положительная динамика сохранялась в течение всего периода наблюдения (табл. 3).

На фоне терапии препаратом Артра® также отмечено снижение показателей общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при практической неизменности уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) (табл. 4).

Полученные данные позволили сделать вывод о достоверном симптом-модифицирующем, противовоспалительном и липидоснижающем эффектах препарата Артра® у пациентов с ОА коленного сустава через 24 недели применения.

Важным этапом в лечении ОА стала разработка Артра® МСМ, одна таблетка которого содержит 400 мг ХС, 500 мг ТГ, 300 мг метилсульфонилметана, 10 мг гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). В рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проведено сравнение эффективности, переносимости и безопасности препаратов Артра® МСМ и Артра® у пациентов с ОА коленного сустава при непрерывном приеме в течение четырех месяцев [18]. Под наблюдением находились 100 пациентов обоего пола в возрасте от 45 до 75 лет с ОА коленного сустава по критериям Американской коллегии ревматологов, второй и третьей стадий по классификации Келлгрена – Лоуренса, болью при ходьбе более 40 мм по ВАШ. Больных осматривали ежемесячно. Оценивали значения индекса WOMAC и результаты теста «Встань и иди», а также эффективность терапии по мнению врача и качество жизни по EQ-5D. Пациентов рандомизировали на две группы. Группа М (n = 50) получала препарат Артра® МСМ по две таблетки в день в течение одного месяца, затем по одной таблетке в день в течение трех

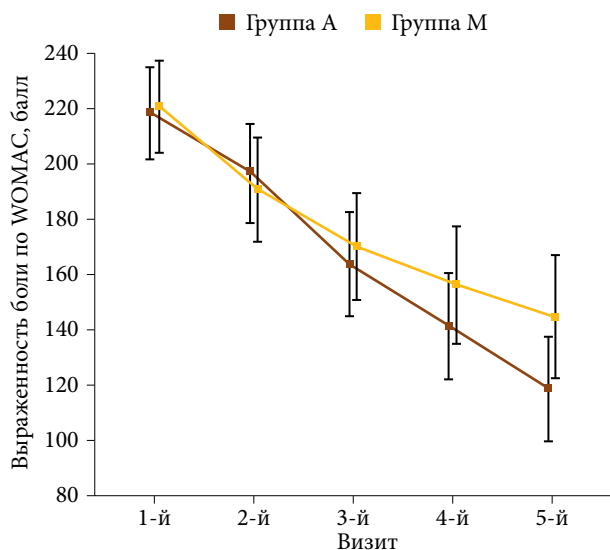


Рис. 1. Динамика выраженности боли по WOMAC на фоне лечения препаратами Артра® МСМ и Артра®

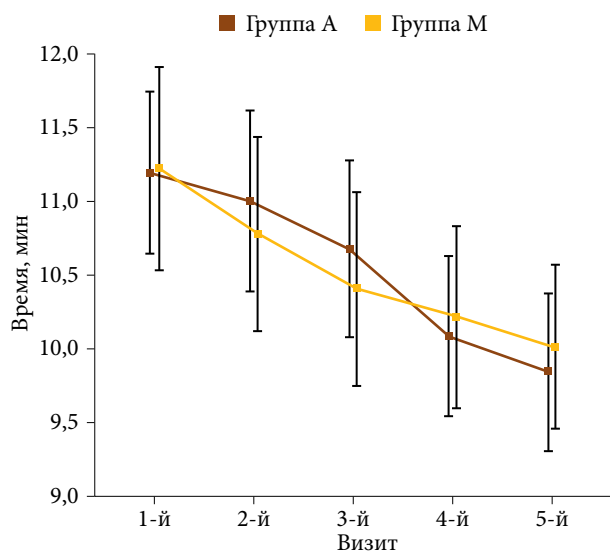


Рис. 2. Динамика результатов теста «Встань и иди» на фоне лечения препаратами Артра® МСМ и Артра®

месяцев, группа А (n = 50) – препарат Артра® по аналогичной схеме. Сопутствующие заболевания имели место у 84% больных.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, длительности болезни, индексу массы тела и выраженности боли по ВАШ.

Необходимо отметить, что все пациенты закончили исследование.

Анализ результатов позволил установить достоверное снижение боли по WOMAC в обеих группах (рис. 1). Уменьшение интенсивности боли отмечалось к концу первого месяца терапии и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Между группами различий в изменении выраженности боли по WOMAC не выявлено.

Оба препарата уменьшали скованность уже через месяц терапии. Разницы в динамике утренней скованности между группами также не обнаружено.

В отношении влияния на функцию суставов и суммарный индекс WOMAC оба препарата продемонстрировали сопоставимый результат. Так, уменьшение рассматриваемых показателей отмечалось в обеих группах со второго визита. Улучшение по всем составляющим индекса WOMAC фиксировалось на протяжении всего периода терапии. При этом выявленные различия внутри групп были статистически значимыми.

Анализ результатов теста «Встань и иди», то есть времени, потраченного на вставание со стула и прохождение 5 м, показал достоверное его уменьшение в обеих группах. Однако разница относительно исходных значений в группе М достигла статистической значимости уже во время второго визита, в группе А – только во время третьего визита. Полученные данные свидетельствуют о более быстром действии Артра® МСМ (рис. 2).

Переносимость препаратов была хорошей. Нежелательные явления отсутствовали в обеих группах. Авторами работы отмечено, что для Артра® МСМ характерно более быстрое развитие эффекта.

Локальная терапия при ОА включает внутри- или околоуставное введение глюкокортикоидов, а также внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты [19, 20].

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов показано при наличии синовита. Количество инъекций в один сустав на протяжении одного года не должно превышать трех-четырех. Отсутствие эффекта после первых двух инъекций является противопоказанием для дальнейшей терапии глюкокортикоидами.

Не рекомендуется вводить пролонгированные препараты в тазобедренный сустав из-за опасности развития осложнений. Однако при правильной инъекционной технике их частота относительно редкая [21–23].

Еще одним методом лечения ОА является локальное применение обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma, PRP). В настоящее время получены доказательства эффективности использования PRP-терапии только с анальгетической целью, но не с целью влияния на структурные изменения и прогрессирование болезни [24].

Хирургические методы

При неэффективности консервативной терапии и тяжелом инвалидизирующем поражении коленных (тазобедренных) суставов применяются хирургические методы лечения – остеотомия и тотальное, в некоторых случаях частичное, замещение суставов.

В настоящее время артроскопический лаваж и другие внутрисуставные вмешательства в качестве компонента комплексного лечения ОА не рекомендуются.

Основными показаниями для хирургического лечения являются выраженный болевой синдром и функциональные нарушения, когда уже исчерпаны все возможности консервативной терапии.

В качестве перспективной методики при раннем ОА признана аутологичная трансплантация хондроци-



тов. Предполагается, что применение аутологичной трансплантации хондроцитов позволит восстановить структуру гиалинового хряща в области его дефектов и тем самым остановить прогрессирование ОА [25].

Заключение

Современное лечение пациентов с ОА включает комбинацию фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и на предотвращение или замедление прогрессирования заболевания, что способствует улучшению качества жизни пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты занимают лидирующее место в аналгетической терапии ОА с учетом соотношения «польза – риск». Среди всех НПВП лорноксикам (Ксефокам) является сбалансированным ингибитором обеих изоформ ЦОГ и отличается от других оксикамов быстрым началом действия и высокой скоростью элиминации. Препарат характеризуется выраженным аналгетическим эффектом и благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Важным преимуществом лорноксикама считается и то, что при его применении не требуется коррекции дозы у пациентов старше 65 лет. С учетом международных и отечественных рекомендаций основополагающим фармакологическим методом терапии ОА является долгосрочное применение SYSADOA, содержащих хондроитин и глюкозамин. Результаты рандомизированных клинических исследований комбинированного препарата Артра®, в состав которого входят 500 мг ХС и 500 мг ГГ, подтверждают его эффективность и безопасность у коморбидных больных ОА.

Представленные данные проспективных исследований позволяют сделать вывод о достоверном симптом-модифицирующем, противовоспалительном и липидоснижающем действии препарата Артра® у коморбидных пациентов с ОА коленного сустава через 24 недели применения.

Важным моментом для повышения эффективности терапии ОА стало появление препарата Артра® МСМ, одна таблетка которого содержит 400 мг ХС, 500 мг ГГ, 300 мг метилсульфонилметана, 10 мг гиалуроната натрия (в пересчете на гиалурановую кислоту).

Результаты рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости препарата дают основание полагать, что Артра® МСМ по сравнению с Артра® обеспечивает более быстрое развитие эффекта. Так, его использование ассоциировалось с достоверным улучшением результатов теста «Встань и иди» и оценки эффективности лечения врачом и пациентом уже на втором визите. Полученные данные, свидетельствующие об эффективности и хорошей переносимости Артра® МСМ и Артра®, позволяют рекомендовать эти препараты для широкого применения в клинической практике у коморбидных пациентов с ОА.

Важно отметить, что регулярное последовательное применение препарата Артра® МСМ при выраженном болевом синдроме с последующим переходом на препарат Артра® позволяет сократить или полностью отменить прием НПВП и тем самым предотвратить развитие нежелательных эффектов, свойственных данному классу лекарственных средств при длительном использовании. 🍷

Литература

1. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (21): 40–46.
2. Жугрова Е.С., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р. Взгляд на остеоартрит с позиций доказательной медицины и собственного опыта. РМЖ. 2023; 7 (3): 167–173.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (11 (II)): 44–47.
5. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017; 3: 121–128.
6. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 2 (8): 116–124.
7. Altman R., Asch E., Bloch D., et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986; 29 (8): 1039–1049.
8. Трофимова А.С., Кахели М.А., Трофимов Е.А. Лучевая диагностика остеоартроза. Лучевая диагностика и терапия. 2016; 7 (3): 25–32.
9. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016; 54: 247–265.
10. Radhofer-Welte S., Dittrich P., Simin M., Branebjerg P.E. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. Clin. Drug Investig. 2008; 28 (6): 345–351.



11. Parada L., Marstein J.P., Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag.* 2016; 6 (5): 445–454.
12. Stabler T.V., Huang Z., Montell E., et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25 (1): 166–174.
13. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В. и др. Клинические рекомендации. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 3: 275–320.
14. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 11 (II): 48–52.
15. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Совершенствование методов персонифицированной диагностики и терапии ревматических заболеваний пожилых. Учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2023.
16. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. и др. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России // http://rmj.ru/articles_4070.htm
17. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Изменение показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом Артра®. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 3: 37–40.
18. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г. и др. Применение АРТРА МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (12): 49–54.
19. Chou C.-L., Li H.-W., Lee S.-H., et al. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in rheumatoid arthritis patients with knee osteoarthritis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2008; 71 (8): 411–415.
20. Беляева И.Б. Современная концепция локальной инъекционной терапии остеоартрита и заболеваний околосуставных мягких тканей: фокус на препараты гиалуроновой кислоты. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (29): 6–12.
21. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология.* 2021; 15 (6): 117–123.
22. Беляева И.Б., Трофимова А.С., Уланова В.И. Анализ терапевтических интервенций при остеоартрите: структурно-модифицирующие и анальгетические аспекты. *Поликлиника.* 2023; 3: 10–15.
23. Раймуев К.В., Фомин Н.Ф., Лиля А.М. Внутрисуставная инъекционная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2010.
24. Айрапетов Г.А. Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами. *Медицинский совет.* 2019; 1: 84–87.
25. Айрапетов Г.А., Воронников А.А., Коновалов Е.А. Методы хирургического лечения локальных дефектов суставного хряща крупных суставов (обзор литературы). *Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова.* 2017; 23 (4): 485–491.

Modern Strategies of Osteoarthritis Effective Therapy in Comorbid Patients

V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof., I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., E.A. Trofimov, MD, PhD, E.S. Zhugrova, PhD

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Vadim I. Mazurov, maz.nwgm@yandex.ru

The review presents domestic and international recommendations for effective pharmacotherapy of patients with osteoarthritis (OA).

The results of a meta-analysis are presented, including 60 different placebo-controlled studies, assessing the effectiveness and tolerability of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of their oxycam group lornoxicam in comorbid patients with acute pain and rheumatic pain, which indicate a high analgesic effect and a favorable safety profile in relation to gastrointestinal lesions, cardiovascular system and kidney. The advantage of prescribing Lornoxicam in patients over 65 years of age, which does not require dose adjustment, is emphasized. The results of prospective comparative studies assessing the dynamics of OA severity indicators with the use of combined drugs from the SYSADOA group – Artra and Artra MSM are presented, which indicate their pronounced symptom-modifying effect and good tolerability, and make it possible to widely recommend the use of these drugs in clinical practice for the treatment of comorbid patients with OA sequential use of Artra drugs by MSM for severe pain syndrome with subsequent administration of Artra in patients with OA of the knee joints makes it possible to reduce the dose or discontinue NSAIDs, and, therefore, prevent the development of undesirable effects of this class of drugs.

Keywords: osteoarthritis, knee joints nonsteroidal anti-inflammatory drugs, lornoxicam, SYSADOA, Artra, Artra MSM

ARTRA®

ВОССТАНАВЛИВАЕТ СУСТАВЫ, ВОЗВРАЩАЕТ АКТИВНОСТЬ¹ КОГДА ВРЕМЯ НА СТОРОНЕ СУСТАВОВ!

1 таблетка в день²
упаковка на 3-4
месяца



ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ - КРЕМ АРТРАКСИКАМ

1. при приеме препарата не менее 6 месяцев

2. по 1 таблетке 2 раза в день первые 3 недели, далее по 1 таблетке 1 раз в день

Реклама АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

Дата выпуска материала: 03.2024 | POS-20260401-0474



медицинская
инструкция

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с аутовоспалительными заболеваниями: медицинские и организационные аспекты

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., А.С. Мильто, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Мильто А.С. Повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с аутовоспалительными заболеваниями: медицинские и организационные аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 34–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-34-40

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления. В связи с наличием ревматических проявлений у большинства больных они нередко направляются к ревматологам. В большинстве случаев АВЗ имеют конкретную генетическую основу с мутациями в отдельных генах – моногенные АВЗ. Среди них наиболее частой нозологией является семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь). В то же время АВЗ могут иметь полигенное происхождение. Наиболее типичными представителями полигенных АВЗ являются системный ювенильный артрит и близкая к нему по симптоматике болезнь Стилла взрослых.

При АВЗ воспаление возникает из-за нарушений во врожденной иммунной системе с формированием инфламмасом, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β). В статье приведены основные клинические данные по наиболее распространенным АВЗ, дифференциально-диагностический алгоритм, методы лечения, особое место среди которых занимает ингибитор ИЛ-1 β канакинумаб. Представлены также основные положения резолюции межрегионального круглого стола «Школа ревматолога. Маршрутизация пациентов с аутовоспалительными заболеваниями» 20 июня 2023 г.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, канакинумаб, алгоритм, резолюция

Аутовоспалительные заболевания

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления, проявляющимися лихорадкой, а также симптомами, напоминающими симптомы при ревматической патологии, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных процессов [1, 2]. Их можно рассматривать как аналог аутоиммунных заболеваний, поскольку оба класса болезней вызваны аномальными иммунными реакциями. Основное различие заключается в том, что аутоиммунные заболевания обычно определяются нарушением работы адаптивной иммунной системы, в то время как АВЗ – поражением врожденной иммунной системы (табл. 1) [3].

В большинстве случаев АВЗ имеют генетическую основу с мутациями в отдельных генах (моногенные АВЗ).

MEFV – первый ген, который был идентифицирован в 1997 г. как вызывающий семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), или периодическую болезнь, которая представляет собой наиболее распространенное наследственное АВЗ. С 1997 г. было идентифицировано более 40 новых состояний из группы АВЗ, связанных с генетическими мутациями, влияющими на различные компоненты врожденной иммунной системы [3–5]. Большинство из них проявляются в младенческом или детском возрасте и характеризуются повторяющимися эпизодами лихорадки и системного воспаления, которые возникают в отсутствие инфекции, онкологической патологии, продукции аутоантител [7]. Наиболее известные расстройства включают FMF (периодическая болезнь), синдром гипериммуноглобулинемии D/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MVK), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (TRAPS), криопиринассоциированные периодические синдромы



(CAPS), включая семейную холодовую крапивницу, синдром Макла – Уэлса (MWS), хронический младенческий нервно-кожно-суставной синдром/младенческое мульти-системное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID). Тяжесть заболевания варьируется от легкой до опасной для жизни. Одним из наиболее опасных осложнений является АА-амилоидоз, который быстро приводит к развитию почечной недостаточности, а также поражению других внутренних органов [8–10].

Моногенные АВЗ не являются исключительно детскими болезнями. Известно, что приблизительно у 10% больных FMF клинический дебют приходится на возраст старше 20 лет, при этом чаще это отмечается у мужчин [11]. Синдром VEXAS, получивший название по первым буквам выявленных изменений (Vasculoes – вакуоли, E1-enzyme – фермент E1, X-linked – X-связанный, Autoinflammatory – аутовоспалительный, Somatic – соматический), является относительно новой патологией. Так, первые сообщения о ней появились в 2020 г. Данная патология также была отнесена к АВЗ, вызванным соматическими мутациями в гене UBA1, и характеризуется началом во взрослом возрасте (средний возраст первых клинических проявлений – около 60 лет) [12, 13]. Аутовоспалительные заболевания могут иметь и полигенное, или многофакторное, происхождение, при этом внешние факторы модулируют фенотип болезни [3]. Наиболее типичными представителями полигенных АВЗ являются системный ювенильный артрит и близкая к нему по симптоматике болезнь Стилла взрослых, средний возраст начала которой – от 30 до 35 лет [7].

Таким образом, не только детские, но и взрослые врачи в клинической практике могут столкнуться с необходимостью первичной диагностики аутовоспалительных синдромов.

Как моногенные, так и полигенные АВЗ в первую очередь связаны с патологией врожденного иммунитета. При многих АВЗ воспаление возникает из-за нарушений врожденной системы иммунного ответа на внеклеточные и внутриклеточные сигналы опасности – молекулярные последовательности, ассоциированные с повреждением. Система распознавания таких сигналов состоит из многих белковых компонентов, формирующих особые внутриклеточные структуры – инфламмосомы, которые представляют собой высокомолекулярные белковые комплексы, локализованные в цитозоле и содержащие паттерн-распознающие рецепторы, сигнальные молекулы, ферменты и другие компоненты [14–16]. Формирование инфламмосом приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), из их неактивных проформ. Классическим примером инфламмосомопатии может служить периодическая болезнь, при которой имеют место мутации в гене MEFV. Белок пирин (маренострин), кодируемый геном MEFV, участвует в формировании инфламмосом, оказывая регуляторное действие на этот процесс. Подразумевается, что генные мутации приводят к формированию измененных молекул пирина и тем самым способствуют неконтролируемой активации синтеза провоспалительных цитокинов [3, 10, 11]. Существуют и другие механизмы индукции врожденного иммунного ответа и воспалительной реакции. Речь, в частности, идет

Таблица 1. Основные различия между аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями

Критерий	Аутовоспалительные заболевания	Аутоиммунные заболевания
Иммунная дисрегуляция	Врожденная иммунная система	Адаптивная иммунная система
Преобладающие типы клеток	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Основные цитокины – потенциальные терапевтические мишени	ФНО, ИФН- α , ИФН- β , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-18	ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23
Патогенез повреждения органов	Опосредован активацией нейтрофилов и макрофагов	Опосредован аутоантигенами или аутоантиген-специфичными Т-лимфоцитами

о нарушении передачи сигналов с помощью ФНО в связи с генетически обусловленными дефектами его рецептора, регуляции активности интерферона I (ИФН-I) из-за дефектов процессинга РНК, передачи сигналов или накопления внутриклеточного белка (нарушение функции протеасом), дефектах сборки и полимеризации внутриклеточного белка актина, стрессе эндоплазматического ретикулума [3, 5]. Несмотря на существующие явные различия между аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, они также имеют много общего. Так, основные патологические процессы направлены против тканей собственного организма. Они носят системный характер, затрагивают опорно-двигательный аппарат и включают не только моногенные, но и полигенные заболевания. Врожденная иммунная система играет роль в активации адаптивной иммунной системы антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками, макрофагами и др.). Таким образом, врожденная иммунная система может запускать реакцию В- и Т-клеток, а явная или длительная активация врожденного иммунитета – приводить к развитию аутоиммунных заболеваний [3, 17, 18].

Еще одним важным связующим звеном между адаптивным и врожденным иммунитетом является ИЛ-1 β . Это одна из основных эффекторных молекул, управляющая аутовоспалительными процессами, а также воздействующая на эффекторные клетки адаптивной иммунной системы, В- и Т-лимфоциты [3, 19]. ИЛ-1 β оказывает многогранное влияние на организм, индуцируя различные реакции, приводящие к воспалению: активирует синтез хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота, простагландинов), экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимулирует гранулопоэз, синтез других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО и ИЛ-6. ИЛ-1 β участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа: стимулирует антигенпрезентирующую функцию макрофагов и дендритных клеток, наряду с ИЛ-23 активирует специфические субпопуляции иммунных клеток, в том числе естественные киллерные клетки и тучные клетки. ИЛ-1 β оказывает катаболические эффекты на соединительную ткань. Он активирует синтез хондроцитами внеклеточных матриксных протеиназ (агреканазы,



коллагеназы и др.), что вызывает деструкцию суставного хряща, подавляет синтез протеогликанов и образование коллагена, стимулирует дифференцировку остеокластов из клеток-предшественников, что способствует резорбции костной ткани. В связи с этим ИЛ-1 β представляет собой хорошую терапевтическую мишень при АВЗ [20, 21]. Аутовоспалительные заболевания демонстрируют значительное сходство клинических проявлений. Для них характерны симптомы, ассоциированные с системным воспалением (табл. 2) [9, 22].

Данные проявления могут иметь разную степень выраженности, сочетаться в разных вариантах и встречаться с разной частотой при конкретных нозологических формах. Конечно, для каждого отдельного заболевания существуют клинические особенности. Например, для FMF характерна ассоциация с этнической принадлежностью (в Российской Федерации подавляющее большинство пациентов – армяне), среди кожных проявлений чаще встречается эритематозная сыпь, напоминающая эризипелоид, для болезни Стилла взрослых – нестойкая розеолезная сыпь, может развиваться ревматоидоподобный артрит.

Классификационные критерии

Для основных АВЗ (FMF, HIDS/MVK, CAPS, TRAPS, болезнь Стилла взрослых) разработаны классификационные критерии. Однако общие симптомы могут служить основой для формирования клинического подозрения на АВЗ [9, 15, 23].

Основные симптомы, позволяющие заподозрить АВЗ:

- эпизоды фебрильной лихорадки три раза и более в течение года;
- кожные высыпания;
- рецидивирующий артрит/артралгии/миалгии;
- рецидивирующий серозит, включая рецидивирующие эпизоды боли в животе и груди;
- повышение острофазовых маркеров (скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ≥ 30 мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) ≥ 10 мг/л);

Таблица 2. Общие клинические проявления аутовоспалительных заболеваний

Группа симптомов/синдромов	Описание
Системные	Лихорадка (периодическая, рецидивирующая) Общая слабость, утомляемость Снижение аппетита, похудание
На уровне органов/систем	Артралгия/артрит (моноартрит, олигоартрит) Миалгия Боль в животе (перитонит) Боль в грудной клетке (перикардит, плеврит) Кожные проявления (крапивница, эритема, розеола и др.) Поражение глаз (конъюнктивит, увеит, катаракта и т.д.)
Лабораторные	В плазме крови повышение: <ul style="list-style-type: none"> ■ СОЭ ■ уровня СРБ ■ уровня сывороточного амилоидного белка ■ уровня ферритина Нейтрофильный лейкоцитоз

- семейный анамнез, этническая принадлежность;
- отсутствие аутоантител при скрининговом исследовании на антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Дифференциальная диагностика

В связи с малой специфичностью клинических проявлений существует проблема дифференциальной диагностики АВЗ с ревматическими заболеваниями, инфекциями, гематологической патологией, паранеопластическими синдромами. Это связано с рядом совпадающих симптомов, таких как лихорадка, артрит/артралгии, миалгии, полисерозит, сыпь. Поскольку вышеперечисленные болезни встречаются чаще, чем АВЗ, последние, как правило, являются диагнозом исключения.

В силу того что дифференциальный диагноз проводится со множеством различных заболеваний, нередко приходится проводить значительное количество лабораторных и инструментальных исследований. К таковым относятся анализ мочи, ультразвуковое исследование суставов, брюшной полости и почек, рентгенография суставов, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография легких, брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, исследование костного мозга и др.

Модель дифференциально-диагностического алгоритма АВЗ представлена на рисунке [5].

Финальной стадией в случае обоснованного подозрения на моногенное АВЗ является генетический анализ, который призван выявить патогенную мутацию причинного гена [9].

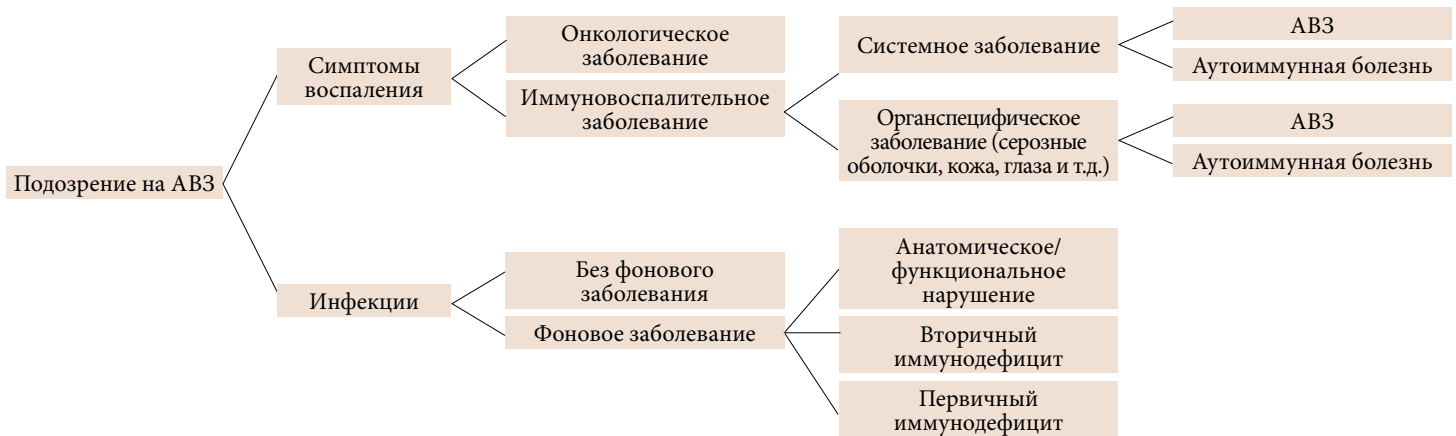
Показаниями к индивидуальному генетическому тестированию служат [5]:

- случаи, соответствующие клиническим критериям известного моногенного АВЗ;
- случаи с частичными проявлениями при отягощенном семейном анамнезе в отношении моногенного АВЗ;
- подозрение на АВЗ, вызывающие необратимые повреждения (тяжелые варианты CAPS, дефицит аденозиндеаминазы 2);
- несоответствие клиническим критериям конкретных заболеваний, но есть подозрение на АВЗ, в данном случае может быть проведена расширенная панель генетических тестов с последующим полногеномным/ полноэкзомным исследованием, если результаты первоначального теста не подтвердились.

Необходимо отметить, что пренатальное тестирование или тестирование новорожденных не показано, если отсутствует ярко выраженный семейный анамнез или конкретные подозрения, а ранняя диагностика может изменить исход заболевания у ребенка [5].

Бессимптомные родственники тестируются [5]:

- если это родственники первой степени родства больного с известным наследственным синдромом периодической лихорадки – для определения предсказуемости заболеваний высокого риска, таких как поражение нервной системы при CAPS или инсульт при дефиците аденозиндеаминазы;



Дифференциально-диагностический алгоритм при выявлении аутовоспалительных заболеваний

- если это родители – для подтверждения факта наследования или развития *de novo*, а также в случае необходимости установления, унаследован ли цис- или трансвариант сцепления генов.

Лечение

В настоящее время для многих моногенных аутовоспалительных синдромов доступен ряд эффективных методов лечения. Для неотложной терапии лихорадочных приступов сохраняют определенное значение нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, хотя применение последних ограничивается феноменом привыкания и риском возникновения нежелательных явлений. Для регулярного применения при FMF препаратом первой линии является колхицин, который также может быть полезен при других состояниях. Ингибирование ФНО- α может облегчать симптомы артрита при FMF и некоторых других моногенных АВЗ, хотя при TRAPS следует избегать назначения ингибиторов ФНО, кроме этанерцепта. Получен также положительный опыт применения ингибиторов янус-киназ, в частности барицитиниба. При полигенных АВЗ (системный ювенильный артрит, болезнь Стилла взрослых) применяются глюкокортикоиды, метотрексат, ингибиторы рецепторов ИЛ-6 [7, 24]. Наиболее универсальным и все более широко применяемым подходом является ингибирование ИЛ-1 β с помощью канакинумаба и анакинры [3, 5].

В России накоплен значительный положительный опыт назначения канакинумаба.

Канакинумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела иммуноглобулина G1 к ИЛ-1 β , которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами.

Канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения – 21–28 дней, что позволяет вводить его подкожно один раз в четыре – восемь недель.

Помимо результатов достаточно большого количества рандомизированных и открытых клинических исследований, в которых убедительно доказана эффективность канакинумаба при системном ювенильном артрите, FMF, CAPS, HIDS, TRAPS, а также помимо данных двойного

слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования CONSIDER о частичном ответе при болезни Стилла взрослых [25, 26] опубликован российский опыт применения препарата в реальной клинической практике. Так, В.В. Рамеев и соавт. описали клинический случай успешного лечения канакинумабом мужчины 38 лет (армянина по национальности) с периодической болезнью и вторичным АА-амилоидозом, резистентным к колхицину [27]. При этом наблюдалось не только отсутствие рецидивов, снижение до нормы СОЭ и уровня СРБ, но и протеинурия менее 0,5 г/л. Согласно данным С.О. Салугиной и соавт., у 38 взрослых и детей с CAPS, TRAPS и колхицин-резистентной FMF на фоне лечения канакинумабом зафиксировано быстрое купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или значительная положительная динамика глазных симптомов, снижение уровня острофазовых маркеров [28]. У всех пациентов также удалось полностью отменить глюкокортикоиды. Переносимость лечения в целом была удовлетворительной. Отмечены единичные случаи инфекции кожи и выраженный диаскин-теста. После соответствующей терапии прием препарата был продолжен.

Рекомендации экспертного совета и шаги по их реализации

Обсуждению потенциала применения канакинумаба в России было посвящено совещание экспертов, состоявшееся 3 июля 2018 г. в Москве [29]. Эксперты признали обоснованным и поддержали применение данного препарата при наследственных АВЗ и болезни Стилла взрослых. Необходимо отметить, что выявление АВЗ в условиях реальной практики, особенно при начале заболевания во взрослом возрасте, может стать неординарной задачей. Поскольку заболевание встречается довольно редко, его можно не заметить среди других лихорадочных синдромов. Более того, врачи зачастую сталкиваются с трудностями при проведении диагностических мероприятий и назначении терапии. Поэтому вопросы раннего выявления и правильной маршрутизации больных АВЗ являются весьма актуальными [30].



Проблемы ведения больных с наиболее частым моногенным АВЗ, а именно FMF, были обсуждены на совете экспертов, который был проведен в онлайн-формате в период с 11 ноября по 1 декабря 2020 г. [31]. Было отмечено, что в России предполагаемая численность больных FMF приближается к 17 тыс. При этом в 30–85% случаев (в зависимости от региона) наблюдалась задержка с постановкой диагноза.

Эксперты предложили следующие методы решения проблем маршрутизации больных FMF:

- разработка клинических рекомендаций по диагностике и ведению FMF, проведение образовательных мероприятий и междисциплинарных проектов, направленных на повышение осведомленности специалистов первичного звена здравоохранения о проблеме, признаках и критериях диагностики FMF, а также о дифференциальной диагностике лихорадки неясного генеза;
- формирование на уровне регионов междисциплинарных команд (детский и взрослый ревматолог, генетик, гастроэнтеролог, нефролог и другие необходимые специалисты), целью которых будет оптимизация диагностики и ведения пациентов с FMF;
- обеспечение постоянной возможности дистанционного консультирования типа «врач – врач» для специалистов первичного звена с профильными экспертами;
- повышение доступности терапии FMF;
- выстраивание логистики генетического тестирования с доставкой образцов для анализа из регионов в экспертные центры;
- организация референсных центров для оказания консультативной поддержки в отношении диагностики и лечения FMF, в том числе в рамках специальных дней консультирования по вопросам лихорадки неясного генеза.

С учетом насущных потребностей практического здравоохранения, а также приведенных выше рекомендаций экспертного совета 20 июня 2023 г. был проведен межрегиональный научно-практический семинар и круглый стол «Школа ревматолога. Маршрутизация пациентов с аутовоспалительными заболеваниями». Научным организатором мероприятий выступило ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Модераторами были главный врач ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор А.С. Мильто и главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Московской области, руководитель Московского областного ревматологического центра, руководитель отделения ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, председатель Московской областной организации «Ассоциация ревматологов России», д.м.н. Д.Е. Каратеев.

В мероприятии приняли участие ведущие эксперты Московской области и Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Клинического центра Сеченовского Университета.

Профессор Д.Е. Каратеев акцентировал внимание на актуальности проблемы моногенных, в первую очередь FMF,

и полигенных, в частности болезни Стилла взрослых, АВЗ для ревматологов, терапевтов, врачей общей практики и врачей многих других специальностей в силу разнообразия и тяжести их течения, а также на недостаточной настороженности врачей первого контакта в отношении АВЗ. Заподозрить развитие АВЗ позволяют общие клинические признаки наследственных клинических лихорадок, возраст пациента на момент манифестации заболевания, продолжительность атаки, кожные проявления, результаты лабораторного и инструментального обследований. В Московской области организована маршрутизация пациентов с FMF от момента подтверждения результатами генетических анализов и заключениями федеральных и региональных центров до обеспечения лечением по месту жительства.

В отношении болезни Стилла взрослых ситуация складывается аналогичным образом. Профессор Д.Е. Каратеев представил разработанный в Московском областном ревматологическом центре проект ускоренной маршрутизации пациентов с болезнью Стилла взрослых и отметил ряд сложностей при их ведении. Одна из них – возмещение расходов на лечение в зависимости от кодирования по Международной классификации болезней десятого пересмотра. Если болезнь Стилла взрослых соответствует код M06.1, то FMF – код E85.0 (наследственный семейный амилоидоз без невропатии), то есть четвертый класс «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ», что может вызывать сложности при оплате госпитализации. Еще одна проблема – гармонизация обеспечения пациентов с АВЗ генно-инженерными биологическими препаратами, в первую очередь таким жизненно необходимым, как канакинумаб, по различным каналам: в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) или льготного лекарственного обеспечения – регионального лекарственного обеспечения (РЛО) и ведомственной целевой федеральной программы «Обеспечение отдельных категорий граждан лекарственными препаратами в амбулаторных условиях» (ОНЛС/ОНЛП).

Ведущий научный сотрудник отдела нефрологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета, д.м.н., профессор В.В. Рамеев представил клинический случай успешного ведения беременной с АВЗ. Профессор также отметил разнообразие клинических вариантов болезни, необходимость своевременного назначения патогенетической терапии и принятия решения о назначении канакинумаба, что потенциально может предотвратить прогрессирование патологии с развитием тяжелого осложнения – вторичного системного амилоидоза, способного быстро привести к развитию почечной недостаточности.

Вопросы преемственности ведения больных АВЗ при взаимодействии педиатров и врачей, ведущих взрослых пациентов, были обсуждены в докладе главного внештатного детского ревматолога Минздрава Московской области, заведующей отделением детской ревматологии ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», к.м.н. Ю.В. Котовой. Пациенты детского возраста получают терапию через фонд «Круг добра». По системе



клинико-статистических групп (КСГ) в рамках ОМС возникают проблемы с закупкой дорогостоящих препаратов, в частности канакинумаба. После перехода под наблюдение взрослых врачей только больные с системным ювенильным артритом могут продолжаться обеспечиваться в рамках программы льготного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих редкими и высокочастотными нозологиями (программа «14 высокочастотных нозологий»). Многоканальность обеспечения повзрослевших пациентов затрудняет контроль, поэтому было бы оправданно расширить возраст обеспечения фондом «Круг добра». Практические аспекты маршрутизации пациентов с АВЗ рассмотрел доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный врач ООО «Медикал Групп», к.м.н. Д.В. Артемов, заострив внимание на ряде проблемных моментов: оптимизации системы формирования заявок на закупку дорогостоящих препаратов по системе льготного лекарственного обеспечения, включая первичное назначение и переключение между препаратами, борьбу с задержкой поставок препаратов.

Заведующая консультативным отделением Медико-генетического центра (МГЦ) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, к.м.н. Ю.Ю. Коталевская подчеркнула, что молекулярно-генетическое исследование должно проводиться всем пациентам с подозрением на моногенные АВЗ, а также в случае дифференциальной диагностики. По мнению заведующей Центром орфанных заболеваний МГЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Е.В. Проскуриной, важнейшим моментом в лекарственном обеспечении является ведение регистра пациентов. Целесообразно инициировать работу по созданию клинических рекомендаций по ведению взрослых пациентов с АВЗ, а также ставить вопрос о расширении перечня программы «14 высокочастотных нозологий».

Заместитель директора ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», д.м.н., профессор М.В. Давыдовская отметила, что существующие та-

риффы КСГ для канакинумаба позволяют применять его круглосуточно и в дневном стационаре. Следует более широко использовать назначение патогенетической терапии АВЗ в рамках РЛО (постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»). Она также обратила внимание на необходимость разработки клинических рекомендаций. В результате работы экспертов были приняты следующие решения.

1. Определены специальности первичного звена, вовлеченные в процесс первичного выявления и диагностики АВЗ, – терапевты, врачи общей практики, ревматологи, педиатры, инфекционисты, дерматологи, неврологи и гастроэнтерологи, для которых разработана система «красных флажков» по выявлению АВЗ (рецидивирующие симптомы – лихорадка, артрит/артралгии, миалгии, полисерозит, начало в детском или молодом возрасте, семейный анамнез [9, 15, 23]), позволяющая сформировать клиническое подозрение на принадлежность пациента к группе с редкими болезнями. В дальнейшем пациенты маршрутизируются к ревматологу в МГЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где проводится отбор для медико-генетического обследования с целью верификации диагноза. С врачами этих специальностей планируется проведение цикла лекций в школах ревматолога Московской области и на съезде терапевтов Московской области.

2. Необходимо активное обучение специалистов первичного звена по выявлению и маршрутизации пациентов с АВЗ. В настоящее время в России с момента появления симптомов до установления диагноза АВЗ в среднем проходит восемь лет. В Татарстане после проведения программы обучения врачей общей практики этот срок сократился до трех лет. 3. Необходимо налаживать контакты между детскими и взрослыми врачами, в первую очередь ревматологами, для своевременного обеспечения квалифицированной медицинской помощью пациентов при переходе во взрослую сеть по достижении 18 лет. ☺

Литература

1. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004; 75 (2): 92–99.
2. Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н. Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога. *Современная ревматология.* 2018; 12 (1): 78–84.
3. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J. Autoimmun.* 2020; 109: 102421.
4. Georin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, et al. Autoinflammatory diseases: state of the art. *Presse Med.* 2019; 48 (1 Pt. 2): e25–e48.
5. Gutierrez M.J., Lapidus S.K. Systemic autoinflammatory diseases: a growing family of disorders of overlapping immune dysfunction. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2022; 48 (1): 371–395.
6. Lachmann H.J. Periodic fever syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31 (4): 596–609.
7. Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (7): 708–722.
8. Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (6): 4–20.
9. Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (2): 125–132.
10. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (4): 49–60.



11. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial mediterranean fever. *Presse Med.* 2019; 48 (1 Pt. 2): e61–e76.
12. Beck D.B., Ferrada M.A., Sikora K.A., et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (27): 2628–2638.
13. Vitale A., Caggiano V., Bimonte A., et al. VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (3): 711–722.
14. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2002; 10 (2): 417–426.
15. Hoffman H.M., Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 3–14.
16. Климов В.В., Загрешенко Д.С., Уразова О.И. и др. Инфламмосома как ранний патофизиологический феномен воспалительного процесса при болезнях кожи и других патологиях. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023; 22 (2): 111–121.
17. Waldner H. The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun. Rev.* 2009; 8 (5): 400–404.
18. Navegantes K.C., de Souza Gomes R., Pereira P.A.T., et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 36.
19. Doria A., Zen M., Bettio S., et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12 (1): 22–30.
20. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (4): 232–241.
21. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56: 19–27.
22. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern. Med. J.* 2020; 50 (2): 151–164.
23. Betrains A., Staels F., Schrijvers R., et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (4): 102774.
24. Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (6): 645–665.
25. Soriano A., Soriano M., Espinosa G., et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front. Immunol.* 2020; 11: 865.
26. Arnold D.D., Yalamanoglu A., Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. *Front. Immunol.* 2022; 13: 888392.
27. Рамеев В.В., Богданова М.В., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного АА-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45 (7): 605–615.
28. Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике. *Современная ревматология.* 2021; 15 (4): 24–30.
29. Резолюция совещания экспертов, посвященного обсуждению потенциала применения ингибитора интерлейкина 1 β (канакинумаба) в Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (5): 679–680.
30. Каратеев Д.Е. Аутовоспалительные заболевания в практике ревматолога и терапевта: медицинские и организационные вопросы. *Opinion leader.* 2022; 3 (54): 20–21.
31. Резолюция совещания экспертов. Нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (1): 111–114.

Improving the Quality of Medical Care for Patients with Inflammatory Diseases: Medical and Organizational Aspects

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., A.S. Milto, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a heterogeneous group of rare genetically determined conditions characterized by unprovoked attacks of inflammation. Due to the presence of rheumatic manifestations in most patients, patients with AIDs often referred to rheumatologists.

In most cases, AIDs have a specific genetic basis with mutations in individual genes (monogenic AIDs), the most common nosology is Familial Mediterranean Fever (periodic disease). At the same time, AIDs can also be of polygenic origin; the most typical representatives of polygenic AIDs are systemic juvenile arthritis and adult Still's disease, which is similar in symptoms.

In AIDs, inflammation occurs due to disturbances in the innate immune system with the formation of inflammasomes, which leads to the synthesis of proinflammatory cytokines, in particular interleukin 1 β (IL-1 β).

The article provides basic clinical data on the most common AIDs, a differential diagnostic algorithm for identifying AIDs, and the main methods of treatment, with a special focus on the use of the IL-1 β inhibitor canakinumab.

Also, the main points of the resolution of the interregional round table 'School of Rheumatologist. Routing of patients with autoinflammatory diseases' June 20, 2023 described.

Keywords: autoinflammatory diseases, canakinumab, algorithm, resolution

XXXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК

И

ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2024

15.04 - 16.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

17.04 - 18.04

ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Постковидный синдром: что скрывается в тени

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром: что скрывается в тени. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-42-46

За прошедшие три года с начала пандемии COVID-19 все большее число пациентов отмечают длительно сохраняющиеся после выздоровления симптомы, которые рассматриваются в рамках постковидного синдрома (ПКС). По мере накопления данных о ПКС становится очевидным сходство некоторых его проявлений с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости и фибромиалгией (ФМ).

В статье представлены данные, позволяющие рассматривать ПКС, ФМ, а также другие формы хронических болевых синдромов перекрытия как сеть взаимосвязанных расстройств с общим патогенетическим механизмом. На этом основании высказывается предположение о том, что для лечения ПКС целесообразно использовать весь арсенал методов, предназначенных для коррекции фибромиалгии, в том числе различные виды когнитивно-поведенческой терапии, такие как медитация, йога, тай-чи, иглоукалывание/акупрессура, трициклические антидепрессанты, габапентиноиды и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований патогенетических механизмов ФМ-подобных вариантов ПКС, а также совершенствования существующих и поиска новых методов терапии пациентов с ПКС.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, постковидный синдром, фибромиалгия

С декабря 2019 г., когда в китайском Ухане был обнаружен новый коронавирус – Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) распространилась по всему миру. Согласно данным некоторых авторов, за первые два года она стала причиной не менее 18 млн летальных исходов [1].

По мере накопления данных о новом заболевании стало очевидным, что его тяжесть не ограничивается проявлениями острой фазы инфицирования SARS-CoV-2. Нередки случаи длительно сохраняющихся симптомов после выздоровления. Так, некоторые пациенты, перенесшие тяжелый COVID-19, в том числе получавшие лечение в отделении интенсивной терапии, сообщали об одышке, усталости и других симптомах. Эти проявления считаются неспецифичными и связанными с остаточным воспалением, повреждением органов, последствиями длительной госпитализации или вентилиации легких [2]. Перенесшие COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме также отмечали гетерогенные симптомы, в том числе аносмию, агевзию, распространенную мышечно-скелетную и головную боль,

нейрокогнитивную дисфункцию [2–4], которые большинством исследователей рассматриваются в рамках постковидного синдрома (ПКС) [5, 6].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения 2021 г., ПКС представляет собой состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как правило в течение трех месяцев от момента дебюта заболевания и характеризуется наличием симптомов не менее двух месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [7]. При этом может отмечаться как появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, так и их персистенция с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, с течением времени возможно рецидивирование симптомов.

По мнению некоторых авторов, в настоящее время назрела необходимость создания новой системы классификационных критериев ПКС, которые можно было бы использовать для сравнительных эпидемиологических исследований и изучения биомаркеров. Так, L. Voekel и соавт. в ходе проспективного когортного исследова-



ния оценили риск развития ПКС с контролем времени до его разрешения, а также сопоставили распространенность симптомов, наблюдаемых при ПКС, у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и здоровых лиц с COVID-19 в анамнезе и без такового [8]. Частота развития симптоматики ПКС в группе больных оказалась выше, чем в контрольной группе, – 21 и 13% соответственно. Однако после поправки на потенциальные искажающие факторы (конфаундеры) значимых различий получено не было. Клиническая характеристика и продолжительность обратного развития симптоматики ПКС в обеих группах не различались. Примечательно, что пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями без COVID-19 в анамнезе чаще, чем здоровые лица, сообщали о стойких симптомах, которые применяются для выявления постковидного статуса в течение первых двух лет пандемии. Таковых было 21 и 11% соответственно. По мнению авторов, общность симптоматики иммуновоспалительных ревматических заболеваний и ПКС, а также отсутствие валидированных критериев последнего могут быть причиной смещения данных и нарастания частоты случаев установления постковидного статуса среди ревматологических пациентов.

Патогенез указанного выше феномена остается недостаточно ясным и требует дальнейшего изучения. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить участие аутоиммунитета, тромбовоспаления, латентной вирусной реактивации, дисбиоза и др. [9].

В некоторых исследованиях предпринимались попытки выявить объективные маркеры ПКС. Однако результаты ни одного из них не были достаточно убедительными. Не доказана также персистенция SARS-CoV-2 у пациентов с ПКС. Продолжается изучение потенциальных аутоиммунных путей патогенеза ПКС. Так, A. Bodansky и соавт. выявили спектр аутоантител, впервые образовавшихся у ранее здоровых людей после инфицирования SARS-CoV-2 и не сформировавшихся типичного для ПКС паттерна [10]. С. Phetsouphanh и соавт. обнаружили, что экспрессия интерферонов I и III оставалась устойчиво высокой у лиц с ПКС в течение восьми месяцев после заражения по сравнению с лицами контрольной группы [11]. Однако полученные в этом исследовании результаты следует трактовать с осторожностью, поскольку группы не были сопоставимы статистически. В другом исследовании с использованием протеомного анализа у пациентов с ПКС также был выявлен интерфероновый автограф [12]. Полученные в нем данные также требуют уточнения.

Обращает внимание сходство некоторых проявлений ПКС с проявлениями миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ) [2] и фибромиалгии (ФМ) [13, 14]. Гипотеза о существовании связи между ПКС и ФМ базируется на доказательствах общности механизма дисфункции центральной нервной системы, включая глиальную активацию [15] и центральную сенсibilизацию [16].

Фибромиалгия широко распространена в общей популяции (до 6,6%), при этом чаще встречается у женщин (от 2:1 до 30:1 в зависимости от используемых диагностических критериев) [17].

Патогенез ФМ до конца не изучен. Считается, что в его основе лежит взаимодействие таких факторов, как генетическая предрасположенность, стресс и воспалительный процесс, в результате чего нарушается восприятие боли вследствие центральной сенсibilизации и происходят нейроморфологические изменения (ноципластическая боль) [13]. Ноципластическая (дисфункциональная) боль – боль, возникающая в отсутствие активации ноцицепторов и видимого органического повреждения, в том числе со стороны нервной системы. Концепция и термин были официально добавлены в таксономию Международной ассоциации по изучению боли по рекомендации целевой группы в 2017 г. Причины ноципластической боли пока изучаются. Предполагается, что это дисфункция центральной нервной системы, при которой обработка болевых сигналов стала искаженной или повышенной. Главное отличие дисфункционального типа боли от ноцицептивной и нейропатической в том, что при традиционном обследовании не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить ее происхождение. Ее диагностируют по клиническим особенностям и отсутствию реакции на обычные анальгетики. Боль ощущается в нескольких частях тела и часто является широко распространенной и интенсивной. Возможно ее сочетание с ощущением усталости и проблемами с памятью, настроением и сном, что наблюдается при ПКС. Она может возникать при таких состояниях, как головная боль напряжения (ГБН) или фибромиалгия, сочетаться с другими категориями боли, например с хронической болью в спине [4, 18–20].

Большинство исследователей относят ФМ и МЭ/СХУ к хроническим болевым синдромам перекрытия (ХБСП), которые включают в себя распространенные болевые состояния, такие как ГБН, синдром раздраженного кишечника, боль в спине, синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, вульводиния и интерстициальный цистит, или мочепузырный болевой синдром (МБС) [21]. В основе клинических проявлений ХБСП лежит ноципластическая боль, нередко сочетающаяся с ноцицептивными болевыми состояниями, при которых боль возникает в результате воспалительных изменений и которые преобладают при аутоиммунных заболеваниях. Действительно, более чем у трети пациентов с аутоиммунными заболеваниями отмечается ФМ или центральная сенсibilизация. Факторы риска включают женский пол, низкий социально-экономический статус, дефицит сна, недостаточную физическую активность и курение и соответствуют установленным факторам риска развития ПКС [22, 23]. В исследованиях болевого синдрома, развившегося как вследствие COVID-19, так и вследствие других респираторных заболеваний, показано, что после выздоровления у пациентов с ХБСП

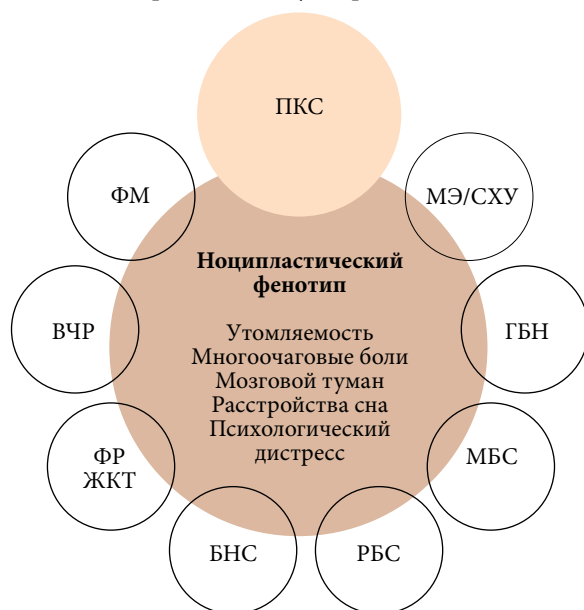


с большей вероятностью отмечалось появление или усугубление болевой симптоматики, которую соотносили с перенесенной инфекцией [24–26]. J.D. Clauw и соавт. высказали предположение, что ПКС – гетерогенное заболевание с несколькими клиническими эндотипами. Следовательно, ПКС, ФМ, а также другие формы ХБСП целесообразно рассматривать как сеть взаимосвязанных расстройств с общим патогенетическим механизмом (рисунок) [14].

Согласно данным нашего исследования, у больных ревматоидным артритом без ФМ в анамнезе наиболее частыми проявлениями ПКС были слабость, снижение внимания, нарушение сна, усиление боли в суставах (63,6%), повышенная утомляемость, ухудшение памяти (54,5%), которые также характерны для ФМ [27].

А.С. Wong и соавт. установили, что для ПКС характерно снижение уровня серотонина в плазме крови, вызванное интерфероном I, и что эта аномалия может наблюдаться после любой вирусной инфекции [28].

Известно, что снижение уровня серотонина в плазме крови играет ключевую роль в развитии депрессивных расстройств, которые часто ассоциируются с ФМ [29]. Роль психологических факторов в этих ноципластических состояниях спорна. Ранние исследования в этом направлении базировались на том, что у большинства пациентов с ноципластической болью будет выявлена та или иная форма стресса. Позднее было доказано, что улучшение психологического статуса у лиц с хроническим болевым синдромом и депрессивными расстройствами коррелировало с успешным лечением болевого синдрома [30, 31]. Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженной двунаправленной связи.



Примечание: ВЧР – височно-челюстные расстройства; ФР ЖКТ – функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта; БНС – боль в нижней части спины; РБС – регионарный болевой синдром.

Связь между ПКС, ФМ и болевыми состояниями

Подтверждением патогенетического сходства некоторых форм ПКС и ФМ стали результаты исследования CONSTANCE, проведенного во Франции в общей популяции после первой волны COVID-19 [32]. В ходе исследования были проанализированы результаты опроса более 26 тыс. респондентов о том, перенесли ли они COVID-19 и имеют ли у них место постоянные симптомы ПКС. Кроме того, всем опрошенным был проведен серологический тест на наличие антител к SARS-CoV-2 для подтверждения иммунологического статуса с целью верификации анамнестических данных. Показано, что все симптомы ПКС, за исключением аносмии, ассоциировались с положительными результатами респондентов в отношении перенесенного COVID-19, но не с серологическим статусом. Был сделан вывод, что основной причиной высокой частоты ПКС в период первой волны COVID-19, скорее всего, был социальный стресс, а не последствия инфекции. На крупной норвежской когорте, включавшей более 200 тыс. обследованных, установлено, что сопутствующие психологические отклонения были наиболее важным предиктором ПКС (относительный риск 2,12 при 95%-ном доверительном интервале 1,84–2,44). Следовательно, развитию ПКС в значительной степени могут благоприятствовать ранее существовавшие психологические факторы [33].

В исследовании, проведенном в Страсбурге, показано, что при одном и том же штамме вируса частота возникновения ПКС после первой волны COVID-19 была почти в два раза выше, чем после второй волны [34]. По мнению исследователей, полученные результаты можно объяснить гораздо менее значительным влиянием социального стресса во время второй волны COVID-19.

Случаи развития ПКС значительно реже выявлялись после волн заболеваемости, вызванных штаммом «Омикрон», то есть спустя два года после начала пандемии COVID-19 [5]. Это означает, что влияние разных штаммов вируса на формирование ПКС может быть различным.

Несмотря на прогресс в терапии ревматических заболеваний, эффективная коррекция воспалительного процесса не всегда позволяет добиться полной реабилитации пациента. Утомляемость, болевой синдром различной локализации, нарушения сна и когнитивных функций нередко сохраняются на фоне удовлетворительного контроля воспалительной активности болезни. Клинические и терапевтические аспекты ФМ и других тесно связанных с ней хронических болевых состояний достаточно широко изучены и могут служить моделями для поиска новых подходов к терапии ПКС. Наиболее эффективными при этих ноципластических болевых состояниях признаны различные виды когнитивно-поведенческой терапии, в том числе медитация, йога, тай-чи, а также иглоукалывание/акупунктура [35]. При указанных расстройствах болевой синдром, как правило, плохо поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами. Эффективными могут быть трициклические антидепрессанты, габапентиноиды и ингибиторы обратного захвата серотонина



и норадреналина, точкой приложения которых является центральная нервная система. X. Mariette высказал предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, недостаточная эффективность которых была доказана при остром течении COVID-19 [36], могут оказывать протективное воздействие в отношении ФМ-подобных проявлений ПКС [37].

Для лечения пациентов с ПКС обоснован мультидисциплинарный подход с привлечением психологов, психиатров, реабилитологов.

Таким образом, если рассматривать ПКС как ноципластический болевой синдром, то для его лечения можно применять весь арсенал как медикаментозных, так и немедикаментозных методов, используемых для коррекции фибромиалгии.

Понимание природы стрессового фактора, в роли которого у больных ПКС выступает инфекция, вызванная SARS-CoV-2, способно улучшить прогноз этого состояния [38].

Необходимы дальнейшие исследования патогенетических механизмов ХБСП-подобных вариантов ПКС, а также совершенствование уже существующих и поиск новых методов лечения. ☀

Заявление о конфликте интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,

№ государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet*. 2022; 399 (10334): 1513–1536.
2. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21 (3): 133–146.
3. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Author correction: unexplained post-acute infection syndromes. *Nat. Med.* 2022; 28 (8): 1723.
4. Fitzcharles M.A., Cohen S.P., Clauw D.J., et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021; 397 (10289): 2098–2110.
5. Chen C., Hauptert S.R., Zimmermann L., et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226 (9): 1593–1607.
6. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107.
7. World Health Organisation. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 // https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1.
8. Boekel L., Atiqi S., Leeuw M., et al. Post-COVID condition in patients with inflammatory rheumatic diseases: a prospective cohort study in the Netherlands. *Lancet Rheumatol.* 2023; 5 (7): e375–e385.
9. Peluso M.J., Donatelli J., Henrich T.J. Long-term immunologic effects of SARS-CoV-2 infection: leveraging translational research methodology to address emerging questions. *Transl. Res.* 2022; 241: 1–12.
10. Bodansky A., Wang C.Y., Saxena A., et al. Autoantigen profiling reveals a shared post-COVID signature in fully recovered and long COVID patients. *JCI Insight.* 2023; 8 (11): e169515.
11. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 210–216.
12. Talla A., Vasaikar S.V., Szeto G.L., et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 3417.
13. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Marotto D., Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (11): 645–660.
14. Clauw D.J., Calabrese L. Rheumatology and long COVID: lessons from the study of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (2): 136–138.
15. Monje M., Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron.* 2022; 110 (21): 3484–3496.
16. Goudman L., De Smedt A., Noppen M., Moens M. Is central sensitisation the missing link of persisting symptoms after COVID-19 infection? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (23): 5594.
17. Насонова Т.И., Парфенов В.А., Мухаметзянова А.Х. Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (11): 796–799.
18. Kosek E., Clauw D., Nijls J., et al. Chronic nociceptive pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain.* 2021; 162 (11): 2629–2634.
19. Баринов А.Н., Рожков Д.О. Диагностика и лечение ноципластической скелетно-мышечной боли. *Медицинский алфавит.* 2018; 3 (27): 5–12.
20. Филатова Е.С., Лиля А.М. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. *Современная ревматология.* 2021; 15 (2): 43–49.



21. Maixner W., Fillingim R.B., Williams D.A., et al. Overlapping chronic pain conditions: implications for diagnosis and classification. *J. Pain.* 2016; 17 (9 Suppl.): T93–T107.
22. McBeth J., Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007; 21 (3): 403–425.
23. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2023; 183 (6): 566–580.
24. Fernández-de-Las-Peñas C., de-la-Llave-Rincón A.I., Ortega-Santiago R., et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain.* 2022; 163 (9): e989–e996.
25. Ursini F., Ciaffi J., Mancarella L., et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001735.
26. Phillips K., Clauw D.J. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (2): 291–302.
27. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). *Медицинский совет.* 2022; 16 (2): 108–113.
28. Wong A.C., Devason A.S., Umana I.C., et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell.* 2023; 186 (22): 4851–4867.
29. Yezep D., Grandes X.A., Manjunatha R.T., et al. Fibromyalgia and depression: a literature review of their shared aspects. *Cureus.* 2022; 14 (5): e24909.
30. Lape E.C., Selzer F., Collins J.E., et al. Stability of measures of pain catastrophizing and widespread pain following total knee replacement. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020; 72 (8): 1096–1103.
31. Cohen E.M., Edwards R.R., Bingham C.O., et al. Pain and catastrophizing in patients with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *J. Clin. Rheumatol.* 2019; 25 (5): 232–236.
32. Matta J., Wiernik E., Robineau O., et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern. Med.* 2022; 182 (1): 19–25.
33. Reme B.A., Gjesvik J., Magnusson K. Predictors of the post-COVID condition following mild SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 5839.
34. Scherlinger M., Lemogne C., Felten R., et al. Excess of post-acute sequelae of COVID-19 after the first wave of the pandemic. *Infect. Dis. Ther.* 2022; 11 (6): 2279–2285.
35. Clauw D.J. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014; 311 (15): 1547–1555.
36. Stewart T.G., Rebolledo P.A., Mourad A., et al. Higher-dose fluvoxamine and time to sustained recovery in outpatients with COVID-19: the ACTIV-6 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023; 330 (24): 2354–2363.
37. Mariette X. Response to: Correspondence on "Long COVID: a new word for naming fibromyalgia?" by Mariette. *Ann. Rheum. Dis.* 2024: ard-2023-225316.
38. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S., et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv. Res.* 2020; 20 (1): 1144.

Post-Covid Syndrome: What's Hiding in the Shadows

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpozd@mail.ru

Over the past three years since the beginning of the COVID-19 pandemic, an increasing number of patients have noted long-lasting symptoms after recovery, which are considered within the framework of post-Covid syndrome. As data on PCS accumulate, attention is drawn to the similarity of some of its manifestations with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia (FM).

The article presents data that allows us to consider PCS, FM, and other forms of chronic pain overlap syndromes as a network of interconnected disorders with a common pathogenetic mechanism. On this basis, the authors suggest that for the treatment of PCS it is advisable to use the entire arsenal of methods used to correct fibromyalgia, including various types of cognitive behavioral therapy, such as meditation, yoga, tai chi, acupuncture/acupressure, tricyclic antidepressants, gabapentinoids and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. Further research is needed to study the pathogenetic mechanisms of FM-like variants of PCS, as well as to improve existing and search for new methods of treating patients with PCS.

Keywords: COVID-19, immunoinflammatory rheumatic disease, post-COVID syndrome, fibromyalgia



**Всероссийский конгресс
по геронтологии и гериатрии
с международным участием**

16 – 17 мая 2024 г.

**Гостиница «Рэдиссон Славянская»,
г. Москва, пл. Европы, 2**

Регистрация на сайте geriatrics-conf.ru



Мультиморбидность при остеоартрите и боли в спине: вопросы и ответы

В клинической практике остеоартрит и дорсопатии относятся к наиболее распространенным заболеваниям. Данные состояния сопровождаются выраженным болевым синдромом и ассоциируются с высоким риском развития коморбидной патологии. Обсуждению современных алгоритмов лечения остеоартрита и дорсопатий был посвящен симпозиум, состоявшийся при поддержке компании «Биотехнос» в рамках III Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях».



Профессор, д.м.н.
Л.И. Алексеева

Современные подходы и перспективные направления в лечении остеоартрита

ральной полостью способствует венозное портальное кровообращение, вызываемое синовитом¹.

На сегодняшний день определено клеточное происхождение остеофигов. Их «родителями» являются рецепторы фактора роста тромбоцитов и предшественники стромальных клеток в периосте и синовии (потомки интерзоны эмбрионального сустава). Экспрессирующие SOX9 предшественники в периосте доставляют гибридные скелетные клетки в ранние остеофиты, а экспрессирующие протеогликан 4 (лубрицин) предшественники из синовиальной оболочки участвуют в покрытии остеофитами хряща, но не кости¹. Как следствие, в последнее время при поражении субхондральной кости все больший интерес вызывает терапия на основе стволовых клеток. Так, при поздней стадии ОА внутрисуставная инъекция в очаг отека костного мозга стволовых клеток, полученных из костного мозга, способна значительно отсрочить эндопротезирование колленного сустава¹.

Кроме того, установлены некоторые ключевые молекулы и сигнальные

пути в гомеостазе суставов и хрящей. В отношении гомеостаза хряща и механобиологии речь, в частности, идет об открытии пути передачи сигналов трансформирующего фактора роста β (TGF- β). В гомеостазе суставов основными сигнальными путями считаются инактивация ядерного фактора κB и Wnt-сигнала. Передача Wnt-сигнала на хондроциты приводит к их гипертрофии, особенно это касается стареющих хондроцитов, где важная роль отводится интерлейкину (ИЛ) 17. Терапия сенолитиками позволяет воздействовать на это патогенетическое звено ОА.

Не так давно в гомеостазе суставов были изучены роль регуляторов цитокинов (ингибитора ИЛ-1 β , антитела к рецептору ИЛ-1, антитела к рецептору ИЛ-6 и др.), в хряще – FGF18, аллогенных хондроцитов, сверхэкспрессирующих TGF- β , ингибиторов ADAMTS5, сенолитиков, терапии и биоматериалов на основе клеток/стволовых клеток, в субхондральной кости – образование остеофигов, влияние стронция ранелата, паратормона и т.д. Продолжаются исследования и различных режимов лечения ОА.

¹ Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology. Osteoarthritis Cartilage. 2022; 30 (2): 207–215.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Оцениваются возможности фармакологических (факторы роста, хондропротекторы, метформин) и хирургических (аутологичная костно-хрящевая трансплантация, имплантация аутологичных хондроцитов и др.) вмешательств, введения продуктов крови (плазмы, обогащенной тромбоцитами, сверхострой сыворотки (HAS) и др.), применения клеточной терапии (хондроциты, мезенхимальные стволовые клетки, экзосомы), тканевой инженерии (эндогенное клеточное направление, клеточные и бесклеточные каркасы), генной терапии, натуральных и синтетических биоматериалов (гидрогель для регенерации хряща), биоматериалов, используемых для доставки лекарств (таргетная доставка на основе хитозана)².

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов 2022 г., медикаментозное лечение ОА следует начинать с терапии симптоматическими препаратами замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA).

По мнению спикера, системно-ориентированный подход предполагает применение многокомпонентных препаратов. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта SYSADOA могут назначаться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К таким препаратам относится Алфлутоп.

Установлено, что Алфлутоп обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами, оказывает влияние на ангиогенез и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), уменьшает деградацию гиалуроновой кислоты и протеогликанов матрикса хряща, стимулирует пролиферацию хондроцитов³.

Препарат Алфлутоп, в состав которого входит хондроитина сульфат, имеет обширную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности.

В многоцентровом слепом плацебо-контролируемом исследовании был подтвержден не только симптоматический, но и структурно-мо-

дифицирующий эффект препарата Алфлутоп^{4,5}.

В наблюдательное неинтервенционное исследование применения препарата Алфлутоп были включены 22 525 пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, суставов кистей и ОА других локализаций⁶. Средний возраст больных составил 57 лет. Уже после первого курса лечения улучшение было выявлено в 98% случаев. Медиана времени наступления значимого клинического эффекта составила восемь дней. Терапия препаратом Алфлутоп привела к снижению суточной потребности в НПВП у 94,5% пациентов. Уменьшение боли на 50% и более было выявлено у большинства пациентов с генерализованным ОА, ОА кистей и ОА тазобедренного сустава. Существенно улучшились оценка состояния здоровья пациентом и удовлетворенность терапией.

«Таким образом, на сегодняшний день мы имеем более существенную доказательную базу для наших отдельных препаратов», – констатировала профессор Л.И. Алексеева.

Основные причины недостижения целей терапии при остеоартрите

Старший научный сотрудник лаборатории остеоартрита НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Елена Александровна ТАСКИНА в начале выступления перечислила основные проблемы остеоартрита, которые решают специалисты института:

- определение критериев раннего ОА;

- установление быстро прогрессирующих форм патологии;
- выделение фенотипов ОА и разработка алгоритмов их терапии;
- выделение фенотипов боли при ОА;
- определение молекулярных маркеров заболевания;
- разработка и внедрение инновационных технологий диагностики и лечения ОА;



К.м.н. Е.А. Таскина

² Szponder T., Latalski M., Danielewicz A., et al. Osteoarthritis: pathogenesis, animal models, and new regenerative therapies. J. Clin. Med. 2022; 12 (1): 5.

³ Olariu L., Dumitriu B., Manuela Ene D., et al. Alflutop® modulates “in vitro” relevant mechanisms of osteoarthritic pathology. Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences. 2017; 6 (1): 82–99.

⁴ Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.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.

⁵ Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.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.

⁶ Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1). Современная ревматология. 2023; 17 (2): 57–64.



III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

- разработка и внедрение реабилитационных мероприятий;
- повышение приверженности лечению.

Одной из основных причин недостижения целей терапии при остеоартрите является отсутствие критериев раннего ОА и, следовательно, диагностика патологии уже на продвинутой стадии.

В настоящее время сотрудники лаборатории остеоартрита НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой совместно с международными коллегами разрабатывают критерии раннего ОА исходя из клинических симптомов и факторов риска его развития. Впервые также установлены предикторы умеренной/сильной боли при раннем ОА.

С помощью комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов показано, что боль в коленных суставах при раннем ОА обусловлена синовитом, наличием остеофитов и артериальной гипертензии. С болью в коленных суставах также ассоциируются метаболический синдром и функциональные ограничения при ходьбе. Соответственно, своевременная диагностика и коррекция этих факторов будут благоприятно влиять на течение раннего ОА.

Еще одной причиной недостижения целей терапии при ОА является отсутствие разработанных подходов к лечению в зависимости от фенотипа боли при ОА. Именно сотрудники НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой впервые в стране выявили смешанный характер хронической боли при ОА. Так, в ее развитии участвуют как ноцицептивный механизм, так и механизм центральной сенситизации. Немаловажное значение в патогенезе хронической боли отводится тревожным и депрессивным нарушениям.

За последние годы были разработаны простые алгоритмы обнаружения разных фенотипов боли при ОА и внедрен персонализированный

подход к их лечению (применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антиконвульсантов, антидепрессантов, капсаицина и др.), который позволяет добиться хорошего эффекта и снизить риск, связанный с полипрагмазией и лекарственным взаимодействием.

К причине недостижения целей терапии также следует отнести отсутствие разработанных подходов к терапии в зависимости от фенотипа (эндотипа) ОА. Разработка новых медицинских технологий сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и внедрение их в клиническую практику позволят улучшить подходы к стратификации различных фенотипов остеоартрита (метаболический, воспалительный, остеопоротический) и их терапии. Впервые в России в ходе проведения многоцентровой программы была определена частота разных фенотипов ОА и дана подробная клинико-инструментальная и лабораторная их характеристика, при помощи многофакторных статистических расчетов выделены факторы риска прогрессирования разных фенотипов ОА, установлен вклад каждого предиктора в прогрессирование заболевания, созданы прогностические модели, позволяющие выявлять больных из группы высокого риска прогрессирования ОА, рассмотрены алгоритмы лечения при разных фенотипах ОА.

Среди основных причин недостижения целей медикаментозного лечения при ОА также выделяют недостаточную или кратковременную эффективность применяемых препаратов. В связи с этим особый интерес могут представлять результаты многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования препарата Алфлутоп при ОА^{6,7}. В исследование были включены 22 525 пациентов с ОА, которые применяли Алфлутоп по схеме 1 мл ежедневно № 20 или по 2 мл

через день № 10. После одного курса лечения (через 20–30 дней) препаратом Алфлутоп улучшение выявлено в 98% случаев. В частности, отмечалась быстрая положительная динамика со значимым уменьшением боли.

В рамках исследования эффективность и безопасность препарата Алфлутоп оценивались у пациентов не только с ОА коленных суставов, но и с ОА других локализаций. Так, в исследовании приняли участие 2776 лиц с ОА суставов кистей, 6666 – с ОА тазобедренного сустава, 1694 – с генерализованной формой ОА. У всех больных на фоне одного курса терапии препаратом Алфлутоп наблюдалось значимое уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), и улучшение качества жизни, оцениваемого по EQ-5D. Уменьшение боли на 50% и более зафиксировано у 73,5% больных ОА суставов кистей и 63,6% лиц с ОА тазобедренного сустава. При ОА суставов кистей и тазобедренного сустава с меньшим эффектом терапии ассоциировались пожилой возраст, более тяжелые рентгенологические проявления, низкие показатели качества жизни и комплаентности, сопутствующая патология.

Уменьшение боли на 50% и более имело место у 64,5% пациентов с генерализованной формой ОА. Если в начале исследования умеренная или интенсивная боль (> 40 мм по ВАШ) наблюдалась у 89,7% больных, то к концу исследования – только у 22,5%. С меньшим эффектом проводимой терапии были связаны пожилой возраст, длительность ОА, большие значения индекса массы тела, низкие показатели качества жизни, наличие сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, ожирение⁷.

Полученные данные представляют несомненный интерес для практи-

⁷ Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные данные (сообщение 2). Современная ревматология. 2023; 17 (4): 75–85.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

ческого здравоохранения, так как влияние на модифицируемые факторы сможет повысить эффективность терапии ОА.

Среди причин недостижения целей терапии ОА с полным правом можно указать низкий комплаенс пациентов и отсутствие условий для полноценной реабилитации.

Сотрудники НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой разработали комплексы лечебной физкультуры при различных заболеваниях, в том

числе при остеоартрите, которые способствуют значимому уменьшению боли и улучшению функциональной активности. С данными комплексами можно ознакомиться на веб-сайте института.

Завершая выступление, Е.А. Таскина отметила, что Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой принимает активное участие в решении одной из основных задач здравоохранения – в развитии медицинской

реабилитации при ревматических заболеваниях. В частности, сотрудники института являются одними из разработчиков всероссийской социально-профилактической программы «Здоровье суставов в надежных руках», которая способствует не только обучению пациентов с остеоартритом, но и повышению их комплаентности как в плане увеличения физической активности, так и в плане приема лекарственных препаратов.

Кристаллы, воспаление и остеоартрит

В клинической практике сочетанное течение остеоартрита и гиперурикемии встречается довольно часто. Как отметил заместитель директора по науке, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Евгений Александрович ТРОФИМОВ, микрокристаллический фенотип ОА может формироваться по-разному, однако участие в этом гиперурикемии, повышенного индекса массы тела и инсулинорезистентности не вызывает сомнений.

В настоящее время в университетской клинике проводится большой цикл исследований под общим названием «Гиперурикемия – общетерапевтическая проблема», в которых оценивается вклад гиперурикемии не только в формирование артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, но и остеоартрита, в частности его микрокристаллического фенотипа.

Далее профессор Е.А. Трофимов представил результаты исследования по оценке симптом-модифицирующего эффекта инъекционного курса препарата Алфлутоп в сочетании

с комплексной уратснижающей терапией у больных ОА с бессимптомной гиперурикемией⁸.

Уровень мочевой кислоты у женщин превышал 360 мкмоль/л, у мужчин – 420 мкмоль/л. Все пациенты находились на немедикаментозной терапии (низкопуриновая диета, регулярные занятия лечебной физкультурой, физиотерапевтические процедуры и др.).

Пациенты были разделены на две группы. Первая группа (n = 25) получала инъекционный курс препаратом Алфлутоп (по 1 мл ежедневно № 20 или по 2 мл через день № 10), вторая группа (n = 25) – стандартный курс пероральными SYSADOA.

В обеих группах наблюдалась положительная динамика. При этом у пациентов первой группы отмечалось достоверное снижение боли по ВАШ по сравнению с больными второй группы. Применение препарата Алфлутоп в составе комбинированной терапии в большей степени способствовало уменьшению потребности в НПВП.

Проведение комплексной терапии сопровождалось значимым снижением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. При этом достижение ее целевых значений отмечалось у 60 и 28% пациентов первой и второй групп соответственно.



Профессор, д.м.н.
Е.А. Трофимов

Таким образом, было показано, что инъекционный курс препарата Алфлутоп в сочетании с комплексной уратснижающей терапией приводит к снижению болевого синдрома и потребности в приеме НПВП у больных ОА с бессимптомной гиперурикемией.

Курсовую терапию препаратом Алфлутоп следует проводить длительно. В исследовании было показано, что у пациентов с гонартрозом на ранних стадиях, получавших Алфлутоп курсом (один раз в шесть месяцев) в течение пяти лет, достоверно ($p < 0,05$) более значимо уменьшилась выраженность симптомов, оцениваемых по альго-функциональному индексу Лекена и индексу WOMAC по сравнению с контролем⁹.

Алфлутоп можно вводить и внутримышечно, и внутрисуставно, что дает возможность подбора индивидуальной схемы лечения. Например, при

⁸ Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Инамова О.В. и др. Терапия остеоартрита в сочетании с бессимптомной гиперурикемией: результаты пилотного исследования. Терапия. 2023; 1: 132–144.

⁹ Светлова М.С. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). РМЖ. 2014; 7: 504.



III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

боли в спине или ОА назначают внутримышечные инъекции препарата по 2 мл через день (курс – 10 инъекций) или по 1 мл ежедневно (курс – 20 инъекций). При остеоартрите крупных суставов препарат Алфлутоп вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом три-четыре дня. На курс – пять-шесть инъекций в каждый сустав. Эффективность препарата Алфлутоп при ОА продемонстрирована в масштабных популяционных исследованиях. Так, в исследовании с участием 22 525 пациентов из 163 исследовательских центров 58 городов семи федеральных округов России было показано, что препарат был эффективен в 98% случаев⁶. Следует отметить, что у участников исследования имели место коморбидные состояния, такие как артериальная гипертензия, ишемическая бо-

лезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром. Согласно полученным результатам, негативное влияние препарата на течение сопутствующих заболеваний отсутствовало.

По мнению Е.А. Трофимова, еще одной существенной проблемой при ведении пациентов с ОА является избыточное и зачастую неоправданно широкое использование внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги указано, что внутрисуставные инъекции стероидов не должны применяться, если только не был установлен надлежащий диагноз и не исключены противопоказания. Безусловно, локальная инъекционная терапия с применением глюкокорти-

коидов – один из наиболее востребованных методов лечения болевого синдрома воспалительного генеза. Однако эффективность и безопасность манипуляций подобного рода определяются рядом факторов, к которым относятся корректная оценка показаний и противопоказаний, правильный выбор препарата, его дозы и техники введения¹⁰. Таким образом, изучение болевого опорно-двигательного аппарата, в том числе микрокристаллического фенотипа остеоартрита, продолжается. «Мы используем терапию симптоматическими препаратами замедленного действия и помним, что внутрисуставное введение глюкокортикоидов, в том числе благодаря микрокристаллической решетке, не так уж и безопасно, как принято было считать ранее», – подчеркнул эксперт в заключение.



Профессор, д.м.н.
С.А. Живолупов

Согласно данным, представленным профессором кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, экспертом РАН, д.м.н. Сергеем Анатольевичем ЖИВОЛУПОВЫМ, в мире за последние 30 лет распространенность боли в нижней части спины увеличилась на 60,5%. В 2020 г. было зарегистрировано 619 млн случаев, к 2050 г. их число может достичь 843 млн.

Современная трансформация доктрины ведения больных с дорсопатиями

Чтобы избежать врачебных ошибок, при остром или хроническом болевом синдроме необходимо проведение дифференциально-диагностических исследований. Важно также учитывать, что некоторые патологические процессы, связанные с поражением позвоночника, купируются самостоятельно. Так, систематический обзор, посвященный прогнозам при острой боли в нижней части спины (15 когортных исследований и 3316 участников), предоставил убедительные доказательства того, что большинство эпизодов острой боли в нижней части спины существенно улучшаются в течение шести недель, а большинство участников выздоравливают к 12-й неделе¹¹.

Лечебная стратегия при острой и хронической боли различна. Однако в обоих случаях важна идентификация ее триггеров. При дорсопатиях таковыми могут выступать патология суставов (первичные и вторич-

ные дегенеративно-дистрофические изменения суставов), околоуставных и внесуставных тканей, мышц и периферической нервной системы. Согласно проведенному анализу (n = 2000), причинами дорсопатии являются поражение фасеточного сустава (44%), микротравма (30%), дегенеративные процессы (10%), грыжа диска (4%), остеопороз (4%), спинальный стеноз (3%), спондилолистез (2%), спондилолиз (2%), остеомиелит (0,01%).

Лечение должно подбираться исходя из особенностей течения заболевания, механизмов развития болевого синдрома, наличия коморбидной патологии. Клинический анализ болевого синдрома предполагает пять уровней: первый уровень – локализация боли, второй уровень – органоспецифичность (топический диагноз), третий уровень – временная характеристика (уровень сенситизации), четвертый уровень – субъективно-

¹⁰ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Трофимов Е.А. и др. Междисциплинарный консенсус по локальному применению глюкокортикостероидов в реальной клинической практике. Нервные болезни. 2021; 4: 74–83.

¹¹ Da Menezes Costa L., Maher C.G., Hancock M.J., et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. CMAJ. 2012; 184 (11): E613–624.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

эмоциональная оценка интенсивности боли, пятый уровень – этиология (нозологический диагноз с учетом коморбидности).

Первым элементом рациональной стратегии лечения считается поддержание активного образа жизни, которое у пациентов с дорсопатией достоверно ассоциировано с более быстрым купированием болевого синдрома, менее частой хронизацией процесса. Рациональная терапия должна быть персонифицированной, таргетной, опции болезнь-модифицирующей комплексной терапии должны меняться в зависимости от динамики состояния больного.

Купирование болевого синдрома нельзя сводить только к правильно спланированной противовоспалительной стратегии, поскольку его интенсивность зависит от большого числа факторов в рамках воспалительного и нейрофизиологического контентов.

Применение НПВП для лечения боли имеет свои ограничения. В первую очередь препараты данной группы противопоказаны при высоком сердечно-сосудистом риске. Доказано, что неселективные НПВП агрессивны в отношении хряща. Кроме того, подавление ранней воспалительной реакции на боль может привести к хронизации последней¹².

В настоящее время очевидна необходимость развития оптимизированных стратегий лечения дорсопатий. Одной из них является концепция применения адьювантных анальгетиков, которая позволяет повысить безопасность проводимой терапии и уменьшить количество ятрогений. В зависимости от механизма действия адьювантные анальгетики условно подразделяются на специфические,

модулирующие определенные сегменты ноцицептивного матрикса, – наркотические анальгетики, психотропные средства, антиконвульсанты и антидепрессанты, миорелаксанты, хондропротекторы, и на мультимодальные, воздействующие на несколько сегментов ноцицептивного матрикса, – нейротропные витаминные комплексы (витамины группы В).

Хондропротекторы целесообразны в терапии вертеброгенного болевого синдрома, поскольку патофизиологической его основой является воспалительный процесс, индуцированный антигенами (продуктами деструкции) дегенеративно изменяющегося хряща и субхондральной костной ткани. В первую очередь это относится к инъекционным препаратам, таким как Алфлутоп.

Уникальный состав препарата Алфлутоп определяет его клинический эффект. Препарат позволяет бороться и с воспалением, и с дегенерацией хряща, тормозя молекулярные механизмы.

В наблюдательном исследовании ЦЕЙТНОТ оценивалась эффективность препарата Алфлутоп в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины¹³. Алфлутоп снижал уровень фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и выраженность нейропатического компонента хронической боли, определяемую по опроснику DN4. Был сделан вывод, что Алфлутоп влияет на процесс нейровоспаления как на одну из причин изменения характера боли и ее хронизации.

В другом исследовании анализировалось влияние препарата Алфлутоп на центральные механизмы модуляции ноцицептивной афферентации у пациентов с хронической болью

в нижней части спины¹⁴. Применение препарата Алфлутоп позволило значительно уменьшить болевой синдром, выраженность его нейропатического компонента, а также улучшить качество жизни пациентов через три месяца после начала лечения.

В наблюдательном исследовании АЛЬКОР 75 пациентов с дорсопатией пояснично-крестцовой локализации и постковидным синдромом получали Алфлутоп по 2 мл внутримышечно через день, курс – 10 инъекций¹⁵. Длительность наблюдения составила три месяца 20 дней. На фоне такого лечения значительно улучшился функциональный статус пациентов. Был сделан вывод, что хорошая переносимость Алфлутопа и отсутствие нежелательных взаимодействий с лекарственными средствами обуславливают целесообразность его использования у коморбидных пациентов.

В 2023 г. профессор С.А. Живолупов и соавт. провели систематический обзор 11 исследований, два из которых были включены в метаанализ. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, применение препарата Алфлутоп в комплексной терапии хронической дорсопатии пояснично-крестцовой локализации повысило вероятность полного купирования боли по сравнению с использованием стандартной монотерапии НПВП. Было показано, что Алфлутоп снижал интенсивность боли по ВАШ и в режиме монотерапии.

В конце выступления профессор С.А. Живолупов отметил, что препарат Алфлутоп включен в современные Алгоритмы лечения скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины, показан к применению при остеохондрозе и спондилезе. ☺

¹² Parisien M., Lima L.V., Dagostino C., et al. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci. Transl. Med.* 2022; 14: eabj9954 // <https://painsa.org.za/wp-content/uploads/2022/07/AcuteinflammatoryresponseviaNeutrophilActivationProtectsAgainstTheDevelopmentOfChronicPain.pdf>.

¹³ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (2): 24–30.

¹⁴ Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (10): 38–44.

¹⁵ Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Оценка эффективности Алфлутопа в таргетной терапии дорсопатий пояснично-крестцовой локализации у больных с постковидным синдромом (наблюдательное исследование АЛЬКОР). *Терапия.* 2022; 8 (8): 137–145.



SPSP
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ФЛЕБОЛОГОВ

III СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «БЕЛЫЕ НОЧИ КАРЕЛИИ»

31 МАЯ - 1 ИЮНЯ
2024



**КУЛЬТУРНАЯ
ПРОГРАММА**

В 2024 г. в Петрозаводске в третий раз будет проходить Северо-Западная конференция «Белые ночи Карелии»

Тематика конференции:

- Эстетическая флебология
- Венотонизирующие препараты
- Компрессионный трикотаж
- Венозный тромбоемболизм
- Посттромботическая болезнь

ООО «Мономакс» – официальный сервис-агент

Тел.: +7 911 912 55 24

Место проведения:



Отель «Фрегат», 4*
г. Петрозаводск,
пр. Карла Маркса, 1А



email: karelia@onlinereg.ru

www.conferencekarelia.org

Реклама



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Федеральное государственное бюджетное учреждение
национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Национальное Общество
Профилактической кардиологии



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



РНОТ

ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» И 64-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ 4–6 ИЮНЯ 2024 ГОДА, МОСКВА



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» и 64-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 4–6 июня 2024 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).

На конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19 и ее последствий. Участниками конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Часть мероприятий конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7000 специалистов.

нимесулид Нимесил®



🕒 Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,*}

🕒 Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}

🕒 Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего⁴

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

1. Alessandrini, A et al. "Confronto di biodisponibilità tra due diverse forme farmaceutiche orali equidose di nimesulide in volontari sani" [Comparison of the bioavailability of 2 different equal-dosage oral pharmaceutical forms of nimesulide in healthy volunteers]. *La Clinica terapeutica* vol. 118,3 (1986): 177-82. 2. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide". *Inflammopharmacology* vol. 14,3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 3. Bianchi, M, and M Brogгинi. "A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee". *Drugs* vol. 63 Suppl 1 (2003): 37-46. doi:10.2165/00003495-200363001-00006. 4. Castellsguie, Jordi et al. "Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy". *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 22, 4. (2013): 365-75. doi:10.1002/pds.5385.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕДИАРИНГ

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил® от 29.02.2024. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, дикие, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гематологические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; лейкоцитоз и/или наличие триптофановых симптомов; острая боль в желудке или двенадцатиперстной кишке в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предыдущей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие острые кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровотоком; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность, детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная intolerance фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь. Содержимое пакетика растворить в стакане негазированной воды (приблизительно 100 мл), перемешать до получения суспензии с апельсиновым запахом. Суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг): по 1 пакетку (100 мг нимесулида) два раза в сутки, после еды. Пациенты пожилого возраста; нет необходимости в корректировке суточной дозы. Дети в возрасте 12-18 лет: корректировка дозы не требуется. Дети в возрасте до 12 лет: применение препарата, содержащего нимесулид, противопоказано. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил® – 15 дней. Информацию для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту ООО «Берлин-Хемия/МедиаРинг» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок В, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеются вопросы о нежелательных явлениях, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU_NIM-05-2024-v1_print. Одобрено 12.04.2024.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код

