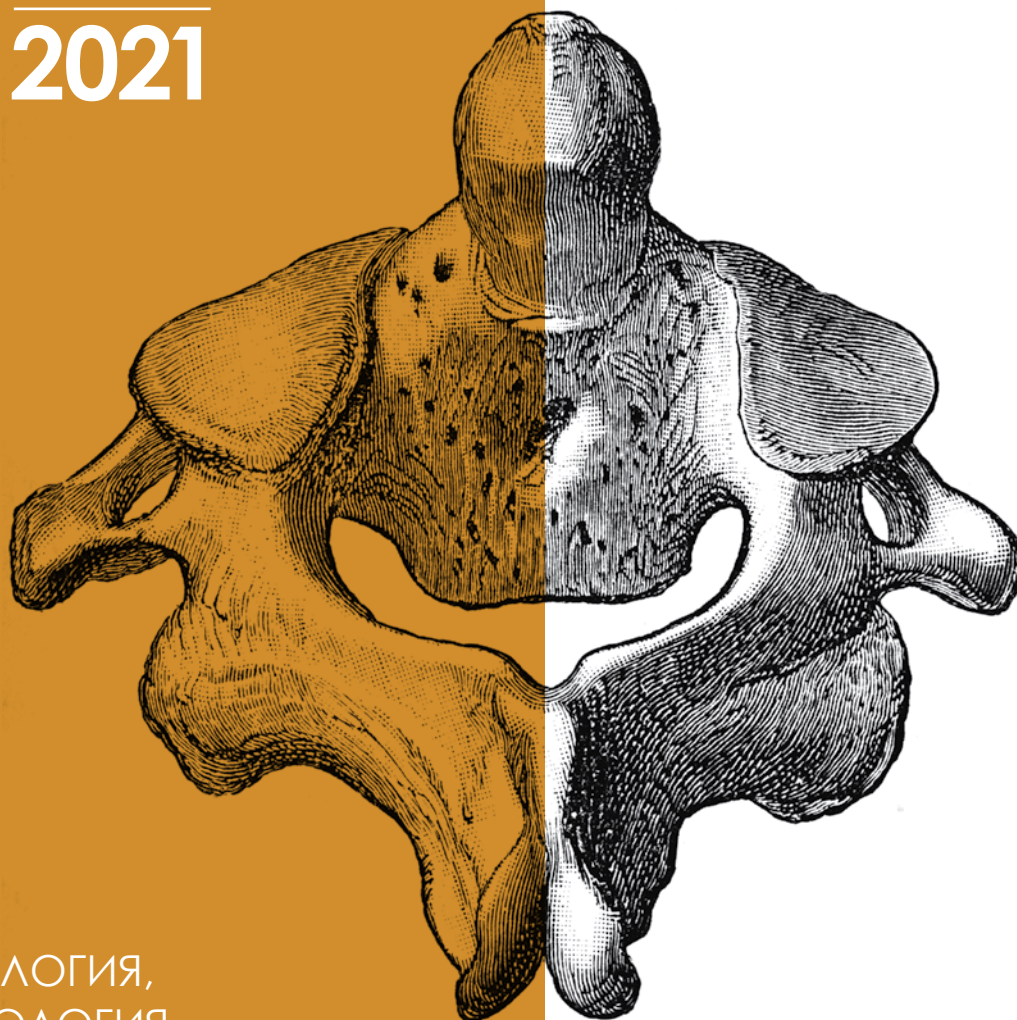


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **36** ТОМ 17
2021РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 3–4

Эффективность
иммунизации
23-валентной
полисахаридной
пневмококковой
вакциной у пациентов
на иммуносупрессивной
терапии

6

Перспективы
использования препаратов
гиалуроновой кислоты
при остеоартрите
тазобедренного сустава

14

Три пути лечения подагры:
образ жизни,
лекарственная терапия,
хирургия

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

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

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 36.
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)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
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)
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)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, 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)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 36.
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.Ye. KARATEYEV, 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)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
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)
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. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, 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)
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

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
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

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

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. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, 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. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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.

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

Г.М. ТАРАСОВА, Б.С. БЕЛОВ, М.В. ЧЕРКАСОВА,
Е.А. АСЕЕВА, Т.М. РЕШЕТНЯК, Т.В. ПОПКОВА,
Н.М. КОШЕЛЕВА
Иммунизация 23-валентной полисахаридной
пневмококковой вакциной пациентов
с системной красной волчанкой, получавших
комбинированную иммуносупрессивную терапию 6

Клиническая эффективность

И.С. ДЫДЫКИНА, Е.В. АРУТЮНОВА,
П.С. КОВАЛЕНКО, А.В. АБОЛЕШИНА
О возможности использования препаратов
гиалуроновой кислоты при остеоартрите
тазобедренного сустава 14

Обзор

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА,
Е.С. АРОНОВА, А.Н. КУЛИКОВ
К вопросу о применении иммуномодулирующих препаратов
в терапии COVID-19 22

Contents

Clinical Studies

G.M. TARASOVA, B.S. BELOV, M.V. CHERKASOVA,
Ye.A. ASEYEVA, T.M. RESHETNYAK, T.V. POPKOVA,
N.M. KOSHELEVA
Immunization with 23-valent Polysaccharide
Pneumococcal Vaccine in Patients
with Systemic Lupus Erythematosus Receiving
Combined Immunosuppressive Therapy

Clinical Efficacy

I.S. DYDYKINA, Ye.V. ARUTYUNOVA,
P.S. KOVALENKO, A.V. ABOLESHINA
On the Possibility
of Hyaluronic Acid Drugs Use for the Hip
Joint Osteoarthritis

Review

B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA,
Ye.S. ARONOVA, A.N. KULIKOV
On the Issue of Immunomodulatory Drugs
in COVID-19 Therapy

Подагра. Информация для пациентов.

Сывороточную концентрацию
мочевой кислоты следует
поддерживать
на уровне
ниже 6 мг/дл
(360 мкмоль/л)
на протяжении
всей жизни¹



ЭТО ОДИН ИЗ
ВАЖНЫХ ШАГОВ
В ПРОФИЛАКТИКЕ
И ЛЕЧЕНИИ
ПОДАГРЫ¹

podagra.pro



При поддержке



Реклама

Содержание

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ,
Л.Е. САРАНЦЕВА, Е.А. ТРОФИМОВ
Особенности ведения и вакцинации коморбидных пациентов
с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии
новой коронавирусной инфекции 28

Медицинский форум

Ревматология и пульмонология:
проблемы мультидисциплинарного сотрудничества
в период пандемии COVID-2019 34

Федеральный проект «Старшее поколение»:
перспективы реализации 38

Современные возможности фармакотерапии
иммуновоспалительных ревматических заболеваний 42

Нестероидные противовоспалительные препараты:
вопросы безопасности 46

Подагра в практике ревмато ортопеда 48

Эффективная терапия боли и воспаления в XXI веке:
как лечить современно и своевременно 56

Тактика ведения пациентов с остеоартритом
и постковидным синдромом: что нового 62

Contents

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV,
L.Ye. SARANTSEVA, Ye.A. TROFIMOV
Features of Management and Vaccination
of Comorbid Patients with Rheumatic Diseases
in a Pandemic of a New Coronavirus Infection

Medical Forum

Rheumatology and Pulmonology:
the Problems of Multidisciplinary Cooperation
During the COVID-2019 Pandemic

'Older Generation' Federal Project:
the Prospects for Implementation

Modern Possibilities of Immuno-Inflammatory
Rheumatic Diseases Pharmacotherapy

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs:
Safety Issues

Gout in the Practice of Rheumo Orthopedist

Effective Therapy of Pain and Inflammation
in the XXI Century: How to Treat Modern and Timely

Tactics of Management of Patients with Osteoarthritis
and Postcovid Syndrome: What's New

Что такое подагра?

Каковы факторы риска?

Причины подагры

Как проявляется подагра?

Как подагра влияет
на организм?

Какие исследования позволяют
диагностировать заболевание?

Как следует
изменить
питание?

Как лечить подагру?

Что делать при остром приступе?

ОТВЕТЫ НА ЭТИ И ДРУГИЕ ВОПРОСЫ, КОМПЛЕКС ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ, ДИЕТУ,
А ТАКЖЕ ВИКТОРИНУ ПО ПОДАГРЕ ВЫ НАЙДЕТЕ НА САЙТЕ

podagra.pro



T. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРНИН**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
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
RU-ADE-07-2021-V01, press Одобрено Октябрь 2021



Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной пациентов с системной красной волчанкой, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию

Г.М. Тарасова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., М.В. Черкасова, к.б.н.,
Е.А. Асеева, к.м.н., Т.М. Решетняк, д.м.н., проф., Т.В. Попкова, д.м.н.,
Н.М. Кошелева, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Михайловна Тарасова, verizubgm@gmail.com

Для цитирования: Тарасова Г.М., Белов Б.С., Черкасова М.В. и др. Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной пациентов с системной красной волчанкой, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 36. С. 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-36-6-12

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Материал и методы. В исследование включено 77 пациентов с СКВ в возрасте от 19 до 68 лет. У 10 (13%) наблюдалась высокая активность заболевания, у 18 (23%) – средняя, у 44 (57%) – низкая, у 5 (7%) – ремиссия. Все участники исследования получали иммуносупрессивную терапию в различных комбинациях. ППВ-23 в количестве 0,5 мл (одна доза) вводили подкожно. Длительность наблюдения составила 12 месяцев и более у 60 пациентов, от 2 до 12 месяцев – у 17. Больные обследовались перед вакцинацией, а также через 1–3 и 12 месяцев после процедуры.

Результаты и обсуждение. У 38 (49,4%) пациентов отмечались стандартные местные вакцинальные реакции легкой и средней степени тяжести, у 1 (1,3%) – общая реакция легкой степени тяжести, у 2 (2,6%) – легкая диарея в течение одних суток, у 1 (1,3%) – гиперергическая реакция по типу феномена Артюса. У 35 (45,4%) больных вакцинальная реакция отсутствовала.

В течение 12 месяцев не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с вакцинацией, а также развития новых аутоиммунных феноменов.

Через год наблюдения число ответивших на вакцинацию составило 58%.

Длительность и активность заболевания, возраст старше 50 лет, прием глюкокортикоидов свыше 10 мг/сут значимо не влияли на вакцинальный ответ. Снижение иммунного ответа отмечено у получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по сравнению с не принимавшими препараты данной группы – 43 и 68% соответственно ($p = 0,058$). Различий в иммунном ответе на фоне терапии ритуксимабом и белимумабом не установлено. Выявлена тенденция к преобладанию «ответчиков» на вакцинацию в группе получавших ГИБП менее года до иммунизации ППВ-23 и группе пациентов, которым эта терапия была назначена после иммунизации. В течение года после вакцинации наблюдалась положительная динамика, а именно уменьшилось число инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

В последующие три – пять лет пневмонии не регистрировались.

Заключение. ППВ-23 обладает достаточной иммуногенностью, хорошей переносимостью и эффективностью у больных СКВ, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. Применение ГИБП уменьшает число «ответчиков» на вакцинацию. Однако при соблюдении сроков введения (до инициации терапии ГИБП или истечения первого года их использования) число «ответчиков» возрастает.

Ключевые слова: системная красная волчанка, пневмония, 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, иммуносупрессивная терапия, генно-инженерные биологические препараты



Введение

Streptococcus pneumoniae является самым частым возбудителем внебольничной пневмонии и острого среднего отита – 17–76 и 25% случаев соответственно. Для данного вида бактерий из рода стрептококков характерны высокая частота распространения, бессимптомное носительство, способность вызывать тяжелые инвазивные формы заболевания, такие как пневмония с бактериемией, менингит, эндокардит, сепсис.

Пневмококковая инфекция, как правило, является осложнением других инфекций, например гриппа, кори, или любой другой респираторной вирусной инфекции. Пневмококковый сепсис с развитием тяжелого шокового повреждения органов считается самой тяжелой и жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции, смертность при которой достигает 20–50%. До начала повсеместной вакцинации пневмококковая инфекция ежегодно становилась причиной смерти 1,6 млн человек, в том числе от 0,7 до 1 млн детей [1]. В России вакцинация против пневмококковой инфекции всех достигших возраста 50 лет, а также лиц из группы риска включена в рекомендации по многим клиническим специальностям [1–7].

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) риск развития пневмококковой инфекции, в первую очередь пневмонии, повышен в силу ряда причин: практически пожизненная иммуносупрессивная терапия, в том числе анти-В-клеточными препаратами, частое развитие лейко- и лимфопении, патология системы комплемента, снижение уровня иммуноглобулина (Ig) G. К факторам, которые могут ухудшать течение и прогноз пневмококковой пневмонии у больных СКВ, относятся высокая активность процесса, поражение легких в рамках основного заболевания (плеврит, люпус-пневмонит, интерстициальные пневмонии, легочные (альвеолярные) геморрагии, легочная гипертензия, легочный васкулит, тромбозы легочных артерий), почечная недостаточность.

Согласно рекомендациям экспертов EULAR (European League Against Rheumatism), иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики развития тяжелых респираторных инфекций у лиц с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), включая СКВ, и настоятельно показана этим пациентам [8, 9].

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) пациентов с СКВ, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Материал и методы

В исследование включены 77 пациентов с СКВ, из них 68 женщин и 9 мужчин.

Возраст больных варьировался от 19 до 68 лет. Длительность СКВ – от 6 месяцев до 42 лет.

У всех больных диагноз СКВ соответствовал критериям ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. и критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [10]. Активность заболевания оценивалась по SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации 2000 г. (SLEDAI-2K) [11]. Согласно SLEDAI-2K выделяют следующие степени активности СКВ: ремиссия – 0 баллов, низкая активность – 1–5 баллов, средняя активность – 6–10 баллов, высокая активность – 11–19 баллов, очень высокая активность – более 20 баллов.

У 10 (13%) пациентов наблюдалась высокая активность заболевания, у 18 (23%) – средняя, у 44 (57%) – низкая, у 5 (7%) – ремиссия.

Для иммунизации пациентов использовали пневмококковую полисахаридную 23-валентную вакцину. ППВ-23 (Пневмо-23 (Sanofi Pasteur), Пневмовакс 23 (MSD)) вводили подкожно по 0,5 мл препарата в одной прививочной дозе.

Длительность наблюдения у 60 пациентов составила 12 месяцев и более, у 17 – от 2 до 12 месяцев.

Из 60 пациентов 58 получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–40 мг/сут в пересчете на преднизолон, 46 – гидроксихлорохин (ГХ), 33 – цитостатики (ЦС), 23 – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе 12 – ритуксимаб (РТМ), 10 – белимумаб (БЛМ), 1 – комбинированную терапию РТМ и БЛМ.

Больные были обследованы исходно (первый визит), через 1–3 месяца (второй визит), а также через 12 месяцев (третий визит) после вакцинации.

На всех этапах контроля проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, а также определяли уровень антител к полисахаридам клеточной стенки *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ PCP Ig 2 (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK). Для каждого больного рассчитывали коэффициент вакцинального ответа – отношение содержания антител на момент второго и третьего визитов к исходному. Иммуный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если через год уровень антител как минимум в два раза превышал исходный.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна – Уитни и Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Переносимость вакцинации оценена у 77 пациентов (рисунок). У 35 (45,4%) вакцинальные реакции отсутствовали, у 38 (49,4%) отмечались местные реакции легкой и средней степени тяжести (боль, припухлость, гиперемия кожи в месте инъекции) длитель-



Вакцинальные реакции у пациентов с СКВ

ностью от двух до семи дней, у 1 (1,3%) – общая слабость на протяжении месяца, еще у 2 (2,6%) – легкая диарея в течение суток. Вакцинальные реакции были типичными и полностью обратимыми, а также не требовали дополнительных назначений. У 1 (1,3%) пациентки развилась гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы были купированы через неделю на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно.

Ни у одного из 60 пациентов, срок наблюдения за которыми составил 12 месяцев и более, не выявлено

обострения СКВ, непосредственно связанного с вакцинацией, то есть в ближайшие два-три месяца после ее проведения. Динамика показателей иммунологической активности и SLEDAI-2K в течение года после иммунизации представлена в табл. 1.

За 12 месяцев умеренно выраженное обострение заболевания, по срокам не связанное с введением вакцины (через 3,5–12 месяцев после вакцинации), зафиксировано у семи больных: у пяти на фоне снижения дозы ГК, у одного после психологического стресса и еще у одного из-за недостаточной эффективности терапии и высокой иммунологической активности. У всех находившихся под наблюдением обострение протекало с типичной, ранее имевшей место симптоматикой и быстро купировалось умеренным повышением дозы ГК.

У 33 (55%) пациентов вакцинация была проведена на фоне низкой активности СКВ, у 12 (20%) – на фоне средней активности, у 6 (10%) – в период ремиссии. На фоне высокой активности СКВ вакцинированы 9 (15%) больных. В таблице 2 представлены состояния, послужившие основанием для их иммунизации. Среди пациентов с высокой активностью СКВ не было отмечено выраженных вакцинальных реакций, а также ухудшения течения заболевания. Несмотря на активную иммуносупрессивную терапию, включая циклофосфан (два случая) и ритуксимаб (три случая), все больные этой группы признаны «ответчиками» на вакцину.

Иммуногенность. Через один-два месяца после вакцинации у 78% пациентов отмечено более чем дву-

Таблица 1. Изменение иммунологических показателей и значений SLEDAI-2K у 60 пациентов с СКВ после вакцинации (Ме [25-й; 75-й])

Показатель	Исходно	Через 1–3 месяца	Через 12 месяцев
Анти-ДНК (норма < 20), Ме/мл	25,8 [4,9; 65,1]	26,1 [7,3; 54,2]	17,5 [5,0; 51,7]
C3 (норма – 0,9–1,8), г/л	0,86 [0,80; 1,05]	0,96 [0,80; 1,10]	0,93 [0,80; 1,06]
C4 (норма – 0,1–0,4), г/л	0,14 [0,10; 0,19]	0,17 [0,13; 0,19]	0,16 [0,12; 0,19]
SLEDAI-2K, балл	4 [2; 6]	2 [2; 4]	2 [2; 4]

Таблица 2. Показания к вакцинации у девяти пациентов с высокой активностью СКВ

Показания к вакцинации	Количество больных, абс.	SLEDAI- 2K, балл
Терапия цитостатиками плюс:		
▪ частые инфекции верхних дыхательных путей	1	14
▪ рецидивирующий бронхит	1	18
Планируемая терапия ритуксимабом плюс:		
▪ рецидивирующий бронхит	1	14
▪ повторные пневмонии	1	14
Терапия ритуксимабом и частые инфекции верхних дыхательных путей	3	12, 14 и 12
Лечение ритуксимабом или белимумабом в анамнезе плюс:		
▪ частые инфекции верхних дыхательных путей	1	13
▪ повторные пневмонии	1	12



кратное повышение концентрации пневмококковых антител. Спустя 12 месяцев 35 (58%) больных являлись «ответчиками» на вакцину. У 25 (42%) уровень пневмококковых антител не превышал исходный в два раза, поэтому такие пациенты были расценены как «неответчики». Динамика концентрации пневмококковых антител представлена в табл. 3.

Была также проанализирована выраженность иммунного ответа в зависимости от различных факторов. В частности, среди пациентов моложе 50 лет ($n = 46$) на «ответчиков» приходилось 52,2%, старше 50 лет ($n = 14$) – 50%. В зависимости от длительности заболевания частота ответивших на вакцину также значимо не различалась. При длительности болезни до пяти лет доля «ответчиков» составляла 47,6%, от пяти до десяти лет – 66,7%, свыше десяти лет – 55,6%.

У пациентов с СКВ в стадии ремиссии адекватный вакцинальный ответ развился в 50% случаев, при низкой активности заболевания – в 52%, при средней активности – в 50% случаев. Необходимо отметить, что при высокой активности СКВ ответ на вакцинацию был получен в 100% случаев.

Различий между получавшими ГК в дозе > 10 мг/сут ($n = 22$) и в дозе < 10 мг/сут ($n = 36$) не установлено. Адекватный иммунный ответ зарегистрирован в 59 и 58% случаев соответственно.

Более половины пациентов ($n = 33$) получали ГК в сочетании с ЦС (+/- ГХ). В этой подгруппе число «ответчиков» было аналогичным таковому при терапии только ГК (+/- ГХ) – 65 и 67% соответственно. Подобная ситуация наблюдалась при добавлении ЦС к терапии ГИБП и ГК (+/- ГХ) – 44 и 43% «ответчиков» соответственно.

Влияние ГИБП на вакцинальный ответ. ГИБП были представлены анти-В-клеточными препаратами РТМ и БЛМ. Среди получавших эти препараты 43% были «ответчиками» на вакцину. При проведении стандартного лечения доля ответивших возрастала до 68% ($p = 0,058$).

Установлено значимое влияние сроков вакцинации относительно инициации терапии или очередного введения анти-В-клеточного препарата. Максимальное число «ответчиков» (80%) наблюдалось среди тех, кто получал данный препарат через один – шесть месяцев после вакцинации. В подгруппе больных, которым анти-В-клеточная терапия проводилась в течение определенного периода времени до вакцинации, число «ответчиков» сокращалось до 33% ($p = 0,04$).

Длительность предшествующей терапии также имела значение для вакцинального ответа. Меньше всего «ответчиков» (12,5%) наблюдалось среди получавших ГИБП более чем 12 месяцев до вакцинации. При приеме ГИБП в течение 12 месяцев и менее до вакцинации доля ответивших возрастала до 50%.

Таким образом, выявлена тенденция к преобладанию «ответчиков» среди получавших ГИБП менее года до вакцинации, а также среди начавших принимать препараты данной группы после вакцинации.

Таблица 3. Динамика концентрации пневмококковых антител у 60 пациентов с СКВ после вакцинации, мг/л (Ме [25-й; 75-й])

Исходно ($n = 60$)	Через 1–2 месяца ($n = 54$)	Через 12 месяцев ($n = 60$)
63,5 ^a [34,9; 101,2]	323,5 ^b [73,8; 454,7]	140,2 ^c [75,5; 328,6]

Примечание. $p_{a-b} < 0,05$; $p_{a-c} < 0,05$.

Различие в количестве «ответчиков» на фоне терапии РТМ и БЛМ было незначительным – 50 и 40% соответственно.

Клиническая эффективность вакцинации. В течение года после вакцинации по сравнению с тем же периодом до вакцинации значимо уменьшилось число инфекций нижних дыхательных путей – 13,5 и 46,7% соответственно ($p = 0,001$). Кроме того, с 18,3 до 6,7% снизилась частота развития внебольничных пневмоний ($p = 0,09$). При этом в течение года не было зарегистрировано ни одного повторного случая пневмонии, хотя до вакцинации они имели место.

У 4 (6,7%) пациентов в течение года после вакцинации зафиксирована пневмония нетяжелого течения, не потребовавшая госпитализации. У всех этих больных отмечалось наличие факторов, предрасполагающих к развитию пневмонии. Так, у трех пациентов проводилась анти-В-клеточная терапия и отсутствовал адекватный ответ на вакцину, у одного – диагностировано интерстициальное поражение легких. К факторам повышенного риска инфицирования также следует отнести трудовую деятельность пациентов (один – воспитатель детского сада, двое – медработники) и наличие детей дошкольного возраста. После вакцинации не выявлено ни одного нового аутоиммунного феномена, как лабораторного, так и клинического.

В течение года после вакцинации у 60 пациентов проанализирована динамика иммунологических маркеров СКВ. Данных о значимом повышении иммунологической активности заболевания не получено.

Отдаленные результаты. В течение 12 месяцев до вакцинации пневмония была выявлена у 11 пациентов, за этот же период времени после вакцинации – у четырех, при этом пневмония была легкой степени тяжести. В течение последующих трех – пяти лет на фоне продолжавшейся комбинированной иммуносупрессивной терапии пневмония не зарегистрирована.

Обсуждение

Длительный опыт применения ППВ-23 подтверждает ее безопасность в отношении возникновения серьезных поствакцинальных осложнений. Незначительные местные вакцинальные реакции отмечаются у 30–50% пациентов, повышение температуры тела до субфебрильных значений, а также общая слабость наблюдаются редко. Еще реже фиксируются увеличение лимфатических узлов, диарея, рвота, анафилактические реакции [12].



Известно, что при ИВРЗ, в первую очередь при СКВ, присутствуют факторы риска развития инфекционных осложнений, связанных как с самим заболеванием, так и с активной иммуносупрессивной терапией, в частности с широким применением в последние годы анти-В-клеточных биологических препаратов. В структуре указанных осложнений инфекции дыхательных путей занимают первое место. При этом пневмония является наиболее грозным, часто жизнеугрожающим осложнением. Противопневмококковая вакцинация пациентов с ИВРЗ, направленная в первую очередь на предотвращение развития тяжелой пневмонии, в настоящее время находит все большее распространение [13–15]. Увеличивается доказательная база безопасности пневмококковых вакцин при ИВРЗ. В целом они хорошо переносятся, не вызывают обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Проводимые исследования, в том числе в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности ППВ-23 у больных ИВРЗ. Согласно результатам собственных исследований, при вакцинации ППВ-23 частота местных вакцинальных реакций у больных ревматоидным артритом достигала 35% [16–19]. В настоящей работе местные реакции наблюдались у 49,4% пациентов, что, возможно, отражает повышенную активность иммунной системы при СКВ. Феномен Артюса, развившийся у одной пациентки после введения вакцины, – редкая поствакцинальная реакция, которая была купирована в течение нескольких дней без серьезных последствий.

В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ или развития нового аутоиммунного феномена, достоверно связанного с вакцинацией. Большинство исследователей также отмечают отсутствие значимого влияния иммунизации ППВ-23 на активность СКВ, определяемую по SLEDAI [20–22].

В общей популяции в течение двух-трех недель после иммунизации ППВ-23 уровень защитных антител как минимум в два раза превышает исходный не менее чем у 80% вакцинированных. В нашем исследовании 68% пациентов получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включавшую не только ГК и ГХ, но и ЦС и ГИБП. При этом значимое повышение концентрации специфических антител через один-два месяца после вакцинации отмечалось у 78%, через год сохранялось у 58%. Аналогичные результаты получены другими авторами, исследовавшими иммуногенность ППВ-23 при ревматоидном артрите и СКВ [23].

Проанализировано влияние проводимой терапии на вакцинальный ответ. Прием ГК в дозах, превышающих 10 мг/сут, не приводил к уменьшению числа ответивших на вакцину по сравнению с применением ГК в дозе 10 мг/сут и менее – 58 и 59% соответственно. Эти данные согласуются с результатами, полу-

ченными ранее у больных ревматоидным артритом, у которых терапия ГК не оказывала негативного влияния на вакцинальный ответ [16].

На фоне терапии ГИБП полноценный иммунный ответ регистрировали реже, чем в отсутствие такого лечения, – 43 и 68% соответственно ($p = 0,058$). Полученные результаты соответствуют результатам наблюдения других авторов о негативном влиянии ГИБП, а именно анти-В-клеточных препаратов, на иммуногенность пневмококковых вакцин [24–26]. При этом в нашем исследовании было выявлено, что если терапия ГИБП инициируется не менее чем через месяц после иммунизации, то доля «ответчиков» значительно возрастает по сравнению с введением вакцины на фоне уже осуществляемой терапии указанными препаратами (80,0 и 33,3% соответственно). Впервые проанализировано влияние длительности предшествующей терапии ГИБП на выраженность вакцинального ответа. Так, число «ответчиков» было значительно больше при проведении терапии менее чем за 12 месяцев до вакцинации. Таких было 50%. При большей длительности лечения данный показатель снижался до 12,5%.

Эксперты EULAR рекомендуют проводить иммунизацию в неактивную фазу заболевания. Однако необходимость вакцинации нередко возникает при средней и высокой активности СКВ, например при повторных пневмониях, перед планируемым усилением иммуносупрессивной терапии, в частности перед назначением ГИБП. Результаты нашего исследования свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики в состоянии пациентов, вакцинированных во время высокой и средней активности СКВ, определяемой как по SLEDAI-2K, так и по основным иммунологическим показателям, на протяжении 12-месячного периода. Переносимость вакцинации у этих пациентов была не хуже, чем у лиц с низкой активностью СКВ. Процент «ответчиков» среди них не уменьшался. Полученные данные позволяют обсуждать возможность проведения и безопасность вакцинации не только в неактивную фазу заболевания, но и в фазы средней и высокой его активности.

Клиническая эффективность вакцинации подтверждена значительным сокращением числа инфекций нижних дыхательных путей, в том числе пневмоний, их более легким течением в первый год после вакцинации, а также полным отсутствием пневмоний в последующие три – пять лет наблюдения. Кроме того, у многих пациентов после вакцинации значительно реже возникает острая респираторная вирусная инфекция.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Доказана достаточная иммуногенность и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию.



2. Вакцинация ППВ-23 хорошо переносится лицами с СКВ и безопасна для них. При необходимости возможна вакцинация пациентов с высокой активностью заболевания без риска развития нежелательных явлений.
3. Анти-В-клеточные биологические препараты негативно влияют на иммуногенность ППВ-23. Однако при соблюдении сроков введения (инициация ГИБП не менее чем через месяц после вакцинации или проведение вакцинации на фоне терапии ГИБП длительно) количество пациентов с адекватным вакцинальным ответом возрастает.
4. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения и подтверждения полученных результатов. ☺

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // Пульмонология. 2019. Т. 29. № 1. С. 19–34.
2. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд. М.: Боргес, 2018.
3. Mukietyuk A., Carratalà J., Domínguez A. et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2006. Vol. 25. № 7. P. 457–462.
4. Fisman D., Abrutyn E., Spaude K.A. et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 42. № 8. P. 1093–1101.
5. Johnstone J., Marrie T., Eurich D. et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 18. P. 1938–1943.
6. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 58. № 3. P. 309–318.
7. Caplan A., Fett N., Rosenbach M. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. Infectious complications and vaccination recommendations // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. № 2. P. 191–198.
8. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 3. P. 414–422.
9. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 1. P. 39–52.
10. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 8. P. 2677–2686.
11. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 2. P. 288–291.
12. Козлов Р.С. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 1. С. 61–69.
13. Nguyen M., Lindegaard H., Hendricks O., Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA) // Scand. J. Rheumatol. 2017. Vol. 46. № 6. P. 446–453.
14. Loubet P., Kerneis S., Groh M. et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency // Vaccine. 2015. Vol. 33. № 31. P. 3703–3708.
15. Subesinghe S., Rutherford A.I., Ibrahim F. et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK // BMC Musculoskelet. Disord. 2016. Vol. 17. P. 322.
16. Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н. и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 6. С. 674–680.
17. Bukhanova D., Sergeeva M., Belov B. et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in ra patients: results of a 4-year follow up study // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. Suppl. 2. P. 1060.
18. Bukhanova D., Belov B., Tarasova G. et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 336.
19. Tarasova G., Belov B., Bukhanova D. et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship of immunogenicity with therapy // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 785–786.



20. Pugès M., Biscay P., Barnetche T. et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. 2016. Vol. 55. № 9. P. 1664–1672.
21. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S. et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 37817.
22. Bühler S., Eperon G., Ribic C. et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Swiss. Med. Wkly.* 2015. Vol. 145. P. 14159.
23. Elkayam O., Paran D., Caspi D. et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. № 2. P. 147–153.
24. Hua C., Barnetche T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014. Vol. 66. № 7. P. 1016–1026.
25. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G. et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. № 5. P. R171.
26. Binder M., Otto F., Mertelsmann R. et al. The epitope recognized by rituximab // *Blood*. 2006. Vol. 108. № 6. P. 1975–1978.

Immunization with 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Combined Immunosuppressive Therapy

G.M. Tarasova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, M.V. Cherkasova, PhD, Ye.A. Aseyeva, PhD, T.M. Reshetnyak, MD, PhD, Prof., T.V. Popkova, MD, PhD, N.M. Kosheleva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina M. Tarasova, verizubgm@gmail.com

The aim of the study was to study the efficacy and safety of vaccination with 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) receiving combined immunosuppressive therapy.

Material and methods. The study included 77 patients with SLE aged 19 to 68 years. 10 (13%) had high disease activity, 18 (23%) – average, 44 (57%) – low, 5 (7%) – remission. All study participants received immunosuppressive therapy in various combinations. PPV-23 in an amount of 0.5 ml (one dose) was administered subcutaneously. The follow-up time was 12 months or more in 60 patients, from 2 to 12 months – in 17. The patients were examined before vaccination, as well as 1–3 and 12 months after it.

Results and discussion. In 38 (49.4%) patients, standard local vaccination reactions of mild and moderate severity were observed, in 1 (1.3%) – a general reaction of mild severity, in 2 (2.6%) – mild diarrhea within one day, in 1 (1.3%) – a hyperergic reaction according to the type of the Arthus phenomenon. There was no vaccine reaction in 35 (45.5%) patients.

During 12 months, there were no cases of SLE exacerbation reliably associated with vaccination, as well as the development of new autoimmune phenomena.

After a year of follow-up, the number of respondents to vaccination was 58%.

The duration and activity of the disease, the age over 50 years, the intake of glucocorticoids over 10 mg/day did not significantly affect the vaccine response. A decrease in the immune response was noted in those who received genetically engineered biological drugs (GIBD) compared to those who did not take drugs of this group – 43 and 68%, respectively ($p = 0.058$). There were no differences in the immune response during therapy with rituximab and belimumab. The tendency to the predominance of 'responders' for vaccination was revealed in the group of patients who received GIBD less than a year before immunization and in the group of patients who were prescribed this therapy after vaccination with PPV-23. During the year after vaccination, there was a positive trend, namely, the number of upper and lower respiratory tract infections decreased.

In the next 3–5 years, no pneumonia was registered.

Conclusion. PPV-23 has sufficient immunogenicity, good tolerability and efficacy in patients with SLE receiving combined immunosuppressive therapy. The use of GIBD reduces the number of 'responders' for vaccination. However, if the timing of administration is met (before the initiation of GIBD therapy or the expiration of the first year of their use), the number of 'responders' increases.

Key words: systemic lupus erythematosus, pneumonia, 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine, immunosuppressive therapy, genetically engineered biological drugs



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



Молочная железа (С30)
 Центральная нервная система
 Ответственная ткань (С81-96)
 Горло
 Молочная железа (С73)
 Трахея, бронхи, легкое
 Меланома кожи
 Кожа (включая подкожную клетчатку)
АСПОРТ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
ЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА
 Инфраструктура
 Адреналин
 Количество врачей-онкологов физ. лиц
ИЧЕСТВО КОЕК
 дневного стационара для проведения химиотерапии
 с многокестковым
ЦИКЛОТРО
ПРОИЗВОДСТВО Аппараты для брахитерапии
 радиофармацевтических препаратов
 со встроенным контролем дозы
 пациента рентгеновские излучатели
 Планарные диагностические гамма-камеры
 для конформной
ЛИНЕЙНЫЕ УСКОРИТЕЛИ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
 синхронизацией
 для конвенциональной
 по дыханию пациента
 лучевой терапии
 СИСТЕМА
 ДО
 АМИНКАПЕПТИДНО-РЕСПОНДИВНОСТЬ
 АРТАТЫ
 для дистанционной
news@nop2030.ru



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

О возможности использования препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрите тазобедренного сустава

И.С. Дыдыкина, к.м.н.¹, Е.В. Арутюнова², П.С. Коваленко, к.м.н.¹, А.В. Аболешина¹

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Аболешина А.В. О возможности использования препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрите тазобедренного сустава // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 36. С. 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-36-14-20

Гиалуроновая кислота – высокомолекулярное вещество из группы гликозаминогликанов, функция которого заключается в удержании влаги и сохранении эластичности хряща, а также стимуляции синтеза фибробластами внеклеточного матрикса. Изменение структуры и количества гиалуроновой кислоты сопровождается снижением защитной функции тканей сустава, что способствует прогрессированию остеоартрита. Введение экзогенной гиалуроновой кислоты в полость сустава (вискосупплементация) теоретически и клинически обоснованно. Это позволяет улучшить реологические свойства синовиальной жидкости, стимулировать синтез эндогенной гиалуроновой кислоты, сохранить подвижность суставов, снизить интенсивность болевого синдрома. В статье представлены результаты клинических исследований, подтверждающие данное положение на примере внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты в тазобедренные суставы. Высказано предположение о возможности предупреждения возникновения и прогрессирования остеонекроза тазобедренного сустава на фоне введения гиалуроновой кислоты.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартрит тазобедренного сустава, асептический некроз головки тазобедренного сустава, гиалуроновая кислота, Флексотрон® Соло

Остеоартрит (ОА) – хроническое заболевание, характеризующееся разрушением хрящевой ткани в суставах. В основе развития ОА лежит воспаление и клеточный стресс с деградацией экстрацеллюлярного матрикса, микро- и макроповреждениями, активацией неадекватного восстановительного ответа. Болезнь начинается как нарушение метаболизма тканей сустава с последующей деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов, синовитом, снижением функции сустава. Остеоартрит является одной из наиболее частых причин боли, функциональных нарушений и инвалидности среди взрослых. В 2017 г. в мире зарегистрировано 303 млн больных ОА [1]. Распространенность заболевания увеличи-

вается с возрастом. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, клинические признаки ОА имеют место у 13,9% лиц в возрасте 25 лет и старше и у 33,6% – старше 65 лет [2]. Рентгенологические признаки ОА, в частности наличие остеофитов, выявляются более чем у 80% пациентов в возрасте 55 лет и старше [3]. Эти данные согласуются с данными российских исследований [4, 5]. В настоящее время ОА признан возраст-ассоциированным заболеванием. По данным Организации Объединенных Наций, к 2050 г. люди старше 60 лет составят более 20% населения, даже по скромным подсчетам примерно у 15% будет наблюдаться ОА с характерными клиническими проявлениями. У трети ОА приведет к инвалидизации. Таким образом, предполагается,



что к 2050 г. 130 млн человек будут страдать ОА, 40 млн из них станут инвалидами вследствие заболевания [6, 7]. Возникновению и прогрессированию ОА могут способствовать различные факторы. Изучается вклад метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гипертензии), отложения микрокристаллов гидроксиапатита и фосфата кальция, эндокринной патологии, остеопороза, недостаточной физической активности, травмы, дисплазии соединительной ткани опорно-двигательного аппарата и др. [8, 9]. Одним из признаков неблагоприятного течения ОА считается возникновение и прогрессирование асептического некроза кости (остеонекроза), прежде всего тазобедренного сустава. Следует отметить, что с клиническими симптомами ОА тазобедренного сустава в течение жизни сталкиваются 18,5% мужчин и 28,6% женщин [10].

Остеонекроз – тяжелое полиэтиологическое заболевание, связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани и нарушением кровоснабжения [11]. Первичный, или идиопатический, остеонекроз встречается у 40% пациентов, преимущественно у молодых мужчин. По данным английского регистра, частота остеонекроза за период с 1989 по 2003 г. составляла от 1,4 до 3,0 случая на 100 тыс. При этом 75,9% всех случаев приходилось на асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) [12]. В США в начале 2000-х гг. количество пациентов с АНГБК достигало от 300 до 600 тыс. Первичных случаев ежегодно насчитывалось от 10 до 20 тыс. [13, 14]. В Японии заболеваемость АНГБК составляла 1,9 на 100 тыс. населения, при этом чаще (70% случаев) отмечался двусторонний процесс. В России остеонекроз в структуре заболеваемости костно-мышечной системы взрослого населения не выделен. По расчетам специалистов, ежегодно должно выявляться от 5 до 8 тыс. новых случаев заболевания [15]. Особенностью АНГБК является то, что в основном болеют молодые работоспособные люди (33–45 лет), соотношение мужчин и женщин – 3:1. В отсутствие лечения на ранних стадиях у 80% пациентов в течение трех-четырех лет развивается коллапс головки бедренной кости, что требует эндопротезирования [11, 15]. Вторичный АНГБК возникает на фоне приема глюкокортикоидов, злоупотребления алкоголем, лучевой или химиотерапии, аутоиммунных заболеваний, коагулопатий, травмы, беременности, гиперлипидемии, заболеваний печени с развитием печеночной недостаточности, в результате занятий дайвингом или других гипербарических состояний [11, 15].

Развитие АНГБК связывают с возникновением системного остеопороза и локальным повышением резорбции костной ткани, нарушением кальций-фосфорного обмена и увеличением количества микропереломов трабекул, которые сдавливают мелкие сосуды. Вследствие механического давления сосудистого русла развивается венозный, а затем артериальный стаз. Снижение кровотока на фоне повышенного костномозгового давления характерно для ранних

стадий остеонекроза [11, 15–17]. Ишемия головки бедренной кости вследствие механического нарушения целостности сосудов является причиной травматических АНГБК, что доказано в экспериментах [18].

В течение последних десяти лет благодаря экспериментальным исследованиям число гипотез о патогенезе АНГБК значительно увеличилось. Кроме усиления резорбции, ишемии костной ткани, анатомических особенностей питающих сосудов и нарушения местного кровотока обсуждается роль липидных нарушений, в том числе в результате повышения уровня стероидов. Важное значение отводят окислительному повреждению ДНК гемопозитических клеток костного мозга [19], полиморфизму различных генов и эндотелиальной синтазы [20, 21]. Установлена причинно-следственная связь с синтезом остеопротегерина [22], факторами роста фибробластов [23], уровнем лептина в костном мозге и потерей протеогликанов [24]. Считают, что АНГБК может предшествовать воспалительная реакция или феномен микрокристаллического стресса с отложением кристаллов пирофосфата кальция, гидроксиапатита и других веществ в суставном хряще и параартикулярных тканях. Результатом патологических процессов является гибель костных клеток, образование зоны распада костной ткани и микрокристаллизация хряща. Снижение несущей способности некротизированной кости приводит к коллапсу головки бедра и полному ее разрушению [25].

Выделяют четыре вида АНГБК:

- 1) периферический, когда патологический очаг локализуется в наружном отделе головки бедра под суставным хрящом;
- 2) центральный, с образованием зоны некроза в центре головки бедренной кости;
- 3) сегментарный, в виде небольшого участка некроза в форме конуса в верхней или верхненаружной части;
- 4) полное поражение.

Разнообразие патофизиологических механизмов и патогенетических путей, вовлеченных в развитие АНГБК, предоставляет исследователям и клиницистам широкое поле для поиска оптимальных методов терапии заболевания. Лечение АНГБК занимаются травматологи, ревматологи и другие специалисты, под наблюдением которых находятся пациенты с высоким риском развития остеонекроза костей на фоне основного заболевания или проводимой терапии.

В основе консервативной терапии – нормализация нарушенного метаболизма костной ткани и улучшение кровоснабжения пораженного участка. Обязательным условием консервативного лечения является разгрузка прилежащего сустава в комбинации с назначением обезболивающих препаратов, остеотропной терапии, антирезорбтивных или анаболических препаратов, сосудистой терапии, внутрисуставного введения лекарственных средств и физиотерапии. Использование препаратов в качестве монотерапии считается менее эффективным. Для фармакотерапии применяют бисфосфонаты, низкомолекулярные гепарины, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, вазоди-



лататоры, антиагреганты, препараты кальция и витамина D, внутрисуставное введение хондроитина, обогащенной тромбоцитами плазмы – с положительной динамикой на первой и второй стадиях.

Эффективность консервативного лечения прежде всего зависит от локализации и тяжести процесса, а также от возраста и общего состояния здоровья пациента.

Перспективным направлением стало исследование изменений биохимического состава суставных тканей и разработка препаратов, способных влиять на эти изменения. Одним из таких препаратов является гиалуроновая кислота (ГК), которая относится к группе гликозаминогликанов и состоит из повторяющихся фрагментов β -1,4-D-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина, образующих молекулы различной массы до 6500 и даже до 10 900 кДа [26]. Благодаря физико-химическим характеристикам молекула ГК обладает вязкоэластичностью и способностью удерживать влагу, что делает ее одним из ключевых компонентов суставной жидкости. Известно, что по мере прогрессирования ОА происходит снижение концентрации ГК и ее деполимеризация, что приводит к образованию молекул меньшего размера [27]. Изменение состава суставной жидкости влияет на ее защитную функцию в отношении тканей сустава, механическое и биохимическое состояние сустава.

Закономерно, что инъекции экзогенной ГК стали использовать в клинической практике при ОА для восполнения функционального дефицита, вызванного изменением свойств эндогенной ГК.

Облегчение симптомов, в первую очередь боли и скованности, на фоне внутрисуставного введения ГК объясняется увеличением синтеза естественных протеогликанов и гликозаминогликанов в суставе, поддержанием механических свойств синовиальной жидкости, особенно ее вязкоэластичности, противовоспалительным воздействием на различные ткани сустава [28].

Указанные выше эффекты описаны в ряде публикаций. Так, N. Nigaoка и соавт. изучали эффект внутрисуставного введения ГК кроликам с индуцированным ОА. Развитие ОА было ассоциировано с увеличенной экспрессией мРНК матриксной металлопротеиназы 13 (MMP-13) как в субхондральной кости, так и в самом хряще. Введение ГК в полость пораженного сустава подавляло избыточную экспрессию MMP-13, в том числе индуцированную интерлейкином (ИЛ) 6. MMP-13 является основным ферментом катаболизма коллагена II, содержащегося в хрящевом матриксе, а также участвует в процессах костной резорбции [29]. Аналогичные результаты получены S. Julovi и соавт. Исследователи установили, что в культуре клеток, полученных из хряща пациентов с ОА, ГК ингибирует ИЛ-1 β -индуцированный синтез MMP-13. По-видимому, этот эффект реализуется за счет связывания ГК с рецептором CD44 и последующей активации сигнального пути p38-MAPK [30].

Получены также данные о ИЛ-1 β -опосредованном ингибировании MMP-1, 2, 3, 9 при воздействии ГК на культуру хондроцитов человека [31].

Описанные результаты позволили предположить, что внутрисуставное введение ГК может снижать дегенерацию хряща и способствовать сохранению микроархитектоники кости путем ингибирования резорбции субхондральной кости матриксными металлопротеиназами, в особенности MMP-13. Следовательно, препятствовать развитию остеонекроза.

CD44-опосредованное воздействие ГК на хондроциты также уменьшает их апоптоз благодаря ингибированию экспрессии ADAMTS – протеаз, участвующих в разрушении значимых компонентов хрящевой ткани, в том числе протеогликанов агрекана, версикана и бревикана [32].

Одним из факторов дегенерации хряща при ОА являются активные формы кислорода, такие как оксид азота (NO). Применение ГК в культуре хондроцитов у кроликов с ОА привело к снижению синтеза NO и, следовательно, улучшению клеточной выживаемости за счет ограничения NO-опосредованного апоптоза [33, 34].

Среди других противовоспалительных и хондропротективных эффектов ГК указываются подавление синтеза простагландина E₂, фактора некроза опухоли α и интерлейкина 17, а также усиление экспрессии белка теплового шока 72 [35–37].

Полученные данные свидетельствовали о значительном потенциале внутрисуставного введения ГК как терапевтической стратегии при ОА. Следующим ожидаемым шагом стало проведение клинических испытаний ГК при ОА коленного и тазобедренного суставов.

Возможность использования ГК при коксартрозе менее изучена, чем при гонартрозе. Вероятно, это связано с большей сложностью введения инъекций в полость тазобедренного сустава. Тем не менее интерес к применению ГК при ОА тазобедренного сустава не вызывает сомнений.

Так, в работе A. Migliore и соавт. оценивалось влияние ГК на интенсивность боли у 120 пациентов с ОА тазобедренного сустава первой – четвертой степени по классификации Kellgren – Lawrence. В полость сустава вводили 4 мл ГК (1500–2000 кДа) один раз в шесть месяцев, также была предусмотрена возможность дополнительного введения ГК по просьбе пациента минимум через три месяца после предыдущей инъекции. Через 18 месяцев после первой дозы препарата снижение интенсивности болевого синдрома минимум на 30% относительно исходного наблюдалось у 60% участников при использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и у 52% – при использовании индекса Лекена ($p < 0,001$) [38]. Позже авторы опубликовали результаты ретроспективного исследования с участием той же когорты пациентов. Шести хирургам-ортопедам было предложено независимо друг от друга оценить целесообразность проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) на основании клинических данных, полученных на момент первого визита пациентов (до проведения курса инъекций ГК): возраста,

Флексотрон® Соло

Гиалуронат натрия для внутрисуставных инъекций 2,2%



оптимальный
молекулярный вес
для защиты хряща



длительный срок
годности и стабильность
продукта



минимальный
курс



произведен в Германии
из французской субстанции



Заказать препарат можно в интернет-магазине
vSustav.ru

Подробности на сайте FLEXOTRON.RU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА



индекса массы тела, интенсивности боли по ВАШ, индекса Лекена, общей оценки состояния врачом и пациентом, частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и рентгенограммы тазобедренного сустава. В группе, где четыре и более хирурга сочли ТЭТС целесообразным, оказалось 93 пациента. В группе с неоднозначной необходимостью ТЭТС (трое специалистов за, трое против) – 21 пациент. Оценка результатов проводилась через 24 и 48 месяцев после первого визита, то есть после прохождения участниками курса инъекций ГК. Среди пациентов, для которых ТЭТС было оценено как необходимое, операция проведена у 17 (18,3%) в течение 24 месяцев и у 32 (34,4%) в течение 48 месяцев. Во второй группе за 48 месяцев ТЭТС не было проведено ни у одного пациента. Исследователи сделали вывод, что внутрисуставное введение ГК может отсрочить ТЭТС у пациентов с симптомным ОА тазобедренного сустава [39].

В исследовании O. De Lucia и соавт. 122 пациентам с клиническими признаками ОА тазобедренного сустава вводили 2 мл ГК (со средним молекулярным весом 1,5–3,0 мДа) внутрисуставно в режиме один раз в месяц в течение трех месяцев, затем один раз в шесть месяцев в течение двух лет. Применение ГК сопровождалось снижением интенсивности болевого синдрома по ВАШ через 12 месяцев от начала лечения в среднем на 52% и улучшением показателя индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) на 45% ($p < 0,001$). Положительный эффект был отмечен уже после первой дозы – 20 и 17% для ВАШ и WOMAC соответственно [40].

Кроме того, было представлено несколько работ, в которых сравнивалась эффективность ГК с другими препаратами. Так, ГК оказалась более предпочтительной, чем мепивакаин (анестетик амидного типа). У пациентов, дважды получивших по 4 мл ГК (1,5–3,0 мДа) с интервалом один месяц, зафиксировано более выраженное улучшение показателя боли по ВАШ, индексу Лекена, снижение частоты приема НПВП, чем у тех, кто дважды получил 4 мл 2%-ного мепивакаина ($p < 0,05$). В частности, через три месяца после первой манипуляции частота применения НПВП в группе ГК снизилась на 49,4%, в группе мепивакаина – на 24,6%. Через шесть месяцев индекс Лекена составил $3,94 \pm 2,58$ и $6,41 \pm 4,14$ для ГК и мепивакаина соответственно [41].

Важно отметить, что при трехкратном введении 2 мл ГК (1500 кДа) или 5 мл обогащенной тромбоцитами плазмы с интервалом две недели влияние исследуемых средств на интенсивность боли и частоту приема НПВП у пациентов с коксартрозом второй – четвертой степени по классификации Kellgren – Lawtence оказалось сходным ($p < 0,05$) [42].

При изучении эффективности ГК при ОА тазобедренного сустава отмечается значительная гетерогенность клинической выборки и неоднозначность суждений. Описаны как положительные результаты лечения ГК, так и их отсутствие [43]. Однако авторы системного обзора, опубликованного в 2016 г., представили согласованное мнение относительно умеренного, но значимого влияния ГК на функционирование тазобедренных суставов, пораженных ОА.

Особого внимания заслуживают работы, в которых описаны случаи применения ГК при АНГБК. Так, J. Pak и соавт., выделив стволовые клетки из жировой ткани и использовав обогащенную тромбоцитами плазму вместе с гиалуроновой кислотой, достигли полного выздоровления пациента с первой стадией АНГБК [44]. Согласно данным, представленным А.М.А. Moustafa и соавт., у пациента, которому из-за категорического отказа от проведения ТЭТС была осуществлена однократная инъекция гиластана (высокомолекулярного производного ГК с более длительным действием) в полость пораженного сустава, наблюдалось значительное улучшение показателей по WOMAC, опроснику боли Мак-Гилла, боли по ВАШ и индексу Лекена в течение 20 месяцев после процедуры [45].

Установлено, что препараты ГК с массой молекул в пределах 2 мДа проникают в поврежденные ткани гораздо легче, чем высокомолекулярные гиалуронаты [46]. На сегодняшний день в России зарегистрирован перспективный для терапии ранних стадий АНГБК линейный препарат гиалуроновой кислоты Флексотрон® Соло с оптимальной молекулярной массой 1,7–2,0 мДа. Он эффективно проникает в ткани хряща и субхондральной кости и защищает их от дальнейшего разрушения посредством ингибирования экспрессии матриксных металлопротеиназ, особенно MMP-13.

Флексотрон® Соло целесообразно использовать для реабилитации после травм, операций, артроскопических вмешательств и профилактики дегградации хрящевого матрикса, а также для защиты субхондральной кости при развитии АНГБК. ☺

Литература

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. Vol. 392. № 10159. P. 1789–1858.
2. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. Vol. 21. № 9. P. 1145–1153.
3. Lawrence J.S., Bremner J.M., Bier F. Osteo-arthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes // *Ann. Rheum. Dis*. 1966. Vol. 25. № 1. P. 1–24



4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 1. С. 15–21.
5. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50. № 3. С. 10–12.
6. The United Nations on World Population in 2300 // Popul. Dev. Rev. 2004. Vol. 30. № 1. P. 181–187.
7. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит // РМЖ. 2020. Т. 28. № 7. С. 33–38.
8. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Каишевара Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 2. С. 9–21.
9. Palazzo C., Nguyen C., Lefevre-Colau M.M. et al. Risk factors and burden of osteoarthritis // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2016. Vol. 59. № 3. P. 134–138.
10. Murphy N.J., Eyles J.P., Hunter D.J. Hip osteoarthritis: etiopathogenesis and implications for management // Adv. Ther. 2016. Vol. 33. № 11. P. 1921–1946.
11. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез // Современная ревматология. 2013. Т. 7. № 1. С. 17–24.
12. Cooper C., Steinbuch M., Stevenson R. et al. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 4. P. 569–577.
13. Lieberman J.R., Berry D.J., Mont M.A. et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century // Instr. Course Lect. 2003. Vol. 52. P. 337–355.
14. Aldridge J.M., Urbaniak J.R. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines // Am. J. Orthop. 2004. Vol. 33. № 7. P. 327–332.
15. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Смирнов А.В. и др. Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза // Современная ревматология. 2013. Т. 7. № 2. С. 32–36.
16. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика поражения тазобедренных суставов при ревматических заболеваниях // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 8. С. 42–46.
17. Hungerford D.S., Lennox D.W. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment // Orthop. Clin. North Am. 1985. Vol. 16. № 4. P. 635–654.
18. Ежов И.Ю., Ежов Ю.И. Посттравматический асептический некроз головки бедренной кости // Травматология и ортопедия России. 1996. № 1. С. 22–25.
19. Li S.D., Xu S.B., Xu C. et al. A comparative study on the measurement of femoral head necrosis lesions using ultra-thin layer slicing and computer aided identification // Zhongguo Gu Shang. 2016. Vol. 29. № 2. P. 131–135.
20. Guadilla J., Fiz N., Andia I., Sánchez M. Arthroscopic management and platelet-rich plasma therapy for avascular necrosis of the hip // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2012. Vol. 20. № 2. P. 393–398.
21. Kumar S., Bansal D., Prakash M., Sharma P. Avascular necrosis of femoral head as the initial manifestation of CML // Pediatr. Hematol. Oncol. 2014. Vol. 31. № 6. P. 568–573.
22. Bergh C., Fenstad A.M., Furnes O. et al. Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis // Acta Orthop. 2014. Vol. 85. № 1. P. 11–17.
23. Chang T., Tang K., Tao X. et al. Treatment of early avascular necrosis of femoral head by core decompression combined with autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2010. Vol. 24. № 6. P. 739–743.
24. Daniel M., Herman S., Dolinar D. et al. Contact stress in hips with osteonecrosis of the femoral head // Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. Vol. 447. P. 92–99.
25. Xiong M.Y., Liu L.O., Liu S.Q. et al. Effects of osteoprotegerin, RANK and RANKL on bone destruction and collapse in avascular necrosis femoral head // Am. J. Transl. Res. 2016. Vol. 8. № 7. P. 3133–3140.
26. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium // Polymers (Basel). 2018. Vol. 10. № 7. P. 701.
27. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W. et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis // Clin. Transl. Med. 2018. Vol. 7. № 1. P. 6.
28. Stern R., Jedrzejewski M.J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action // Chem. Rev. 2006. Vol. 106. № 3. P. 818–839.
29. Hiraoka N., Takahashi K.A., Arai Y. et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone // J. Orthop. Res. 2011. Vol. 29. № 3. P. 354–360.
30. Julovi S.M., Ito H., Nishitani K. et al. Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-13 in human arthritic chondrocytes via CD44 and P38 // J. Orthop. Res. 2011. Vol. 29. № 2. P. 258–264.
31. Karna E., Miltyk W., Surazyński A., Pałka J.A. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of beta1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes // Mol. Cell. Biochem. 2008. Vol. 308. № 1–2. P. 57–64.



32. Li J., Gorski D.J., Anemaet W. et al. Hyaluronan injection in murine osteoarthritis prevents TGFbeta 1-induced synovial neovascularization and fibrosis and maintains articular cartilage integrity by a CD44-dependent mechanism // *Arthritis Res. Ther.* 2012. Vol. 14. № 3. P. R151.
33. Peng H., Zhou J., Liu S. et al. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro // *J. Inflamm. Res.* 2010. Vol. 59. № 7. P. 519–530.
34. Takahashi K., Hashimoto S., Kubo T. et al. Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model // *J. Orthop. Res.* 2001. Vol. 19. № 3. P. 500–503.
35. Galois L., Etienne S., Henrionnet C. et al. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee // *Biomed. Mater. Eng.* 2012. Vol. 22. № 4. P. 235–242.
36. Campo G.M., Avenoso A., Nastasi G. et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1812. № 9. P. 1170–1181.
37. Xu H., Ito T., Tawada A. et al. Effect of hyaluronan oligosaccharides on the expression of heat shock protein 72 // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 19. P. 17308–17314.
38. Migliore A., Massafra U., Bizzi E. et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500–2,000 kDa; HyalOne) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2011. Vol. 131. № 12. P. 1677–1685.
39. Migliore A., Bella A., Bisignani M. et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500–2,000 kDa) ORTOBRIX study // *Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 31. № 8. P. 1187–1196.
40. De Lucia O., Pierannunzii L.M., Pregnolato F. et al. Effectiveness and tolerability of repeated courses of viscosupplementation in symptomatic hip osteoarthritis: a retrospective observational cohort study of high molecular weight vs. medium molecular weight hyaluronic acid vs. no viscosupplementation // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1007.
41. Migliore A., Massafra U., Bizzi E. et al. Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 6. P. R183.
42. Battaglia M., Guaraldi F., Vannini F. et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis // *Orthopedics.* 2013. Vol. 36. № 12. P. e1501–e1508.
43. O'Hanlon C.E., Newberry S.J., Booth M. et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews // *Syst. Rev.* 2016. Vol. 5. № 1. P. 186.
44. Pak J., Lee J.H., Jeon J.H., Lee S.H. Complete resolution of avascular necrosis of the human femoral head treated with adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma // *J. Int. Med. Res.* 2014. Vol. 42. № 6. P. 1353–1362.
45. Moustafa A.M.A., Massimiani A., Oliva F., Foti C. Single US Guided HA injection reduced hip pain and improved function for 20 months: a case of osteonecrosis // *J. Orthop. Res. Physiother.* 2017. Vol. 3. № 1. P. 9–12.
46. Asari A., Miyauchi S., Matsuzaka S. et al. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium // *Arch. Histol. Cytol.* 1998. Vol. 61. № 2. P. 125–135.

On the Possibility of Hyaluronic Acid Drugs Use for the Hip Joint Osteoarthritis

I.S. Dydykina, PhD¹, Ye.V. Arutyunova², P.S. Kovalenko, PhD¹, A.V. Aboleshina¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Lomonosov Moscow State University

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina_is@mail.ru

Hyaluronic acid is a high molecular weight substance from the group of glycosaminoglycans, the function of which is to retain moisture and maintain the elasticity of cartilage, as well as stimulate the synthesis of extracellular matrix by fibroblasts. The change in the structure and amount of hyaluronic acid is accompanied by a decrease in the protective function of the joint tissues, contributes to the progression of osteoarthritis. The introduction of exogenous hyaluronic acid into the joint cavity (viscosupplementation) is clinically and theoretically justified, it improves the rheological properties of synovial fluid, stimulates the synthesis of endogenous hyaluronic acid, maintain joint mobility, and reduce the intensity of pain. The article presents the results of clinical studies confirming this position by the example of intra-articular injection of hyaluronic acid into the hip joints. An assumption was made about the possibility of preventing the onset and progression of osteonecrosis of the hip joint against the background of the introduction of hyaluronic acid.

Key words: osteoarthritis, osteoarthritis of the hip joints, aseptic necrosis of the head of the hip joint, hyaluronic acid, Flexotron® Solo



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

К вопросу о применении иммуномодулирующих препаратов в терапии COVID-19

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Е.С. Аронова, к.м.н., А.Н. Куликов

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Аронова Е.С., Куликов А.Н. К вопросу о применении иммуномодулирующих препаратов в терапии COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 36. С. 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-36-22-27

Выраженное системное воспаление, развивающееся у больных COVID-19, а также высокая смертность послужили основанием для репозиционирования и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. С учетом вышеизложенного на базе систематического обзора литературы рабочая группа экспертов Европейского альянса ассоциаций ревматологов подготовила рекомендации по применению иммуномодулирующих препаратов в терапии COVID-19. Данные рекомендации содержат два основополагающих принципа, касающихся патофизиологии COVID-19, а также 12 пунктов, затрагивающих основные вопросы использования указанных препаратов при этой инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, глюкокортикоиды, тоцилизумаб, сарилумаб, колхицин, анакинра, барицитиниб, тофацитиниб, клинические рекомендации

Быстрое распространение по всему миру инфекции, вызванной SARS-CoV-2, привело к беспрецедентной пандемии. Для данной инфекции характерен выраженный клинический полиморфизм с возможным развитием угрожающих жизни событий. В патогенезе COVID-19, в первую очередь ее тяжелых форм, задействован ряд иммунных механизмов, включая быстрое и массивное высвобождение провоспалительных цитокинов, развитие иммунотромбоза и т.д., что по сути предполагает применение иммуномодулирующих методов лечения.

Высокая летальность, обусловленная развитием тяжелой полиорганной недостаточности (в первую очередь поражением легких) в рамках COVID-19, послужила поводом для интенсификации исследований эффективности препаратов, предназначенных для лечения других заболеваний. Несомненный интерес вызывают противовоспалительные препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19. Поскольку ревматологи находятся в авангарде применения противовоспалительной терапии и располагают обширным багажом

знаний об эффективности и безопасности указанных лекарственных средств, представляется целесообразным использовать их опыт для ведения больных с тяжелыми воспалительными реакциями, связанными с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

На сегодняшний день большая часть работ, посвященных применению противовоспалительных препаратов при COVID-19, носит описательный характер. Рандомизированных клинических исследований (РКИ) явно недостаточно. В условиях калейдоскопа данных и необходимости принятия адекватных терапевтических решений чрезвычайно важно представить медицинскому сообществу клинические рекомендации, основанные на убедительных результатах проведенных исследований. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку терапия противовирусными препаратами до сих пор не продемонстрировала значимого улучшения выживаемости при COVID-19 [1–3].

С учетом вышеизложенного в январе 2021 г. рабочая группа экспертов Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) на базе систематическо-



го обзора литературы подготовила рекомендации по применению иммуномодулирующих препаратов в терапии COVID-19 [4]. Обновленный вариант указанных рекомендаций вышел в свет в сентябре 2021 г. [5]. Основные положения рекомендаций рассмотрены в настоящей статье.

Основные положения

Анализируемые рекомендации содержат два основополагающих принципа, касающихся патофизиологии COVID-19, и 12 пунктов для рассмотрения (points to consider), охватывающих основные вопросы применения иммуномодулирующих препаратов при данной инфекции.

Основополагающие принципы:

- 1) фенотип инфекции, вызванной SARS-CoV-2, неоднороден – от бессимптомного до смертельного вследствие поражения нескольких органов;
- 2) в зависимости от стадии заболевания инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может потребовать различных подходов к лечению, включая противовирусные средства, оксигенотерапию, антикоагулянты и/или иммуномодулирующие препараты.

Пункты для рассмотрения:

- 1) у амбулаторных пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в настоящее время не доказана необходимость инициации иммуномодулирующей терапии в связи с COVID-19;
- 2) у госпитализированных пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, которые не нуждаются в кислородной поддержке, в настоящее время не подтверждена необходимость инициации иммуномодулирующей терапии в связи с COVID-19;
- 3) следует избегать применения гидроксихлорохина на любой стадии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, поскольку препарат не дает дополнительных преимуществ по сравнению со стандартным лечением (СЛ) и даже может ухудшить прогноз у более тяжелых пациентов, особенно при одновременном назначении с азитромицином;
- 4) у пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительная оксигенация, неинвазивная механическая искусственная вентиляция легких (ИВЛ), следует использовать системные глюкокортикоиды (ГК), поскольку они способны снизить риск смерти, при этом большинство данных касается дексаметазона (ДЕКС);
- 5) у пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительная кислородная поддержка, следует рассмотреть возможность сочетания неинвазивной или инвазивной механической ИВЛ с комбинацией ГК и тоцилизумаба (ТЦЗ), поскольку последняя снижает прогрессирование заболевания и смертность, однако для полной оценки эффекта других ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 необходимы дополнительные данные;
- 6) нет убедительных доказательств в поддержку использования анакинры или канакинумаба на любой стадии COVID-19;

- 7) нет убедительных доказательств в поддержку использования низких доз колхицина на любой стадии COVID-19;
- 8) у пациентов с COVID-19, которым требуется кислородотерапия, неинвазивная ИВЛ или высокопоточная оксигенация, можно рассмотреть возможность назначения комбинации ГК и барицитиниба (БАРИ) или тофацитиниба (ТОФА), поскольку это способно снизить прогрессирование заболевания и смертность;
- 9) развивающийся «пейзаж» РКИ еще не позволяет официально рекомендовать использование ингибиторов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – маврилимумаба, отилимаба, лензилумаба при COVID-19;
- 10) в отношении пациентов без гипогаммаглобулинемии и с длительностью симптомов более пяти дней имеются убедительные доказательства против использования плазмы доноров-реконвалесцентов;
- 11) у пациентов с риском тяжелого течения COVID-19, длительностью симптомов менее пяти дней или остающихся серонегативными следует рассмотреть возможность применения моноклональных антител против шипового белка SARS-CoV-2;
- 12) для пациентов с COVID-19 в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение других иммуномодулирующих препаратов, включая интерферон альфа, интерферон бета, интерферон каппа, интерферон лямбда, лефлуномид, внутривенный иммуноглобулин (не относящийся к SARS-CoV-2), экулизумаб и циклоспорин.

Комментарии

Следует отметить крайне малое количество работ, в которых оценивалась бы эффективность иммуномодулирующей терапии по сокращению времени до неопределяемой вирусной нагрузки, уменьшению продолжительности клинических симптомов или предотвращению клинического ухудшения у больных с легкими или умеренными формами COVID-19 (включая легкую гипоксемию), не требующими госпитализации, поскольку в абсолютное большинство клинических исследований были включены пациенты с тяжелым течением болезни. Необходимо подчеркнуть, что среди небольшого числа исследований ни в одном из них не представлены доказательства эффективности иммуномодулирующей терапии в рассматриваемой популяции больных. Возможно, в этой фазе болезни требуется активное применение противовирусных препаратов, а не иммуномодуляторов.

Эффективность иммуномодулирующей терапии у госпитализированных больных COVID-19 различной степени тяжести оценивали в достаточном количестве исследований. Однако ни один из изучаемых препаратов не добавлял эффекта к СЛ у госпитализированных пациентов с легкими или умеренными

формами заболевания, не требовавшими оксигенотерапии. Более того, в исследовании RECOVERY анализ данных подгруппы пациентов без кислородной поддержки показал потенциальное (статистически не значимое) негативное влияние ДЕКС в отношении риска смерти (относительный риск (ОР) 1,22 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,83–1,61; $p = 0,14$) [6].

На ранних этапах пандемии COVID-19 широко применяли гидроксихлорохин (ГХ) с учетом его противовирусных и иммуномодулирующих эффектов. Однако первоначальные многообещающие результаты в ходе РКИ не подтвердились. Согласно данным восьми РКИ, включавших больных с разной степенью тяжести COVID-19, добавление ГХ к СЛ не принесло пользы ни на одной из стадий заболевания [7–14]. В исследовании RECOVERY показано, что для таких исходов, как прогрессирование болезни до необходимости инвазивной ИВЛ или exitus letalis, комбинация ГХ и СЛ ассоциировалась с худшими результатами, чем СЛ. Кроме того, были высказаны сомнения по поводу безопасности такого лечения. Так, среди пациентов, получавших ГХ + СЛ, наблюдалась более высокая частота развития нежелательных реакций на любой стадии заболевания, при этом преимущественно при одновременном назначении азитромицина. В частности, у больных с тяжелым течением COVID-19, получавших ГХ и азитромицин, отмечалось удлинение скорректированного интервала QT, повышение уровня трансаминаз и более высокий риск смерти от кардиальных причин, не связанных с SARS-CoV-2 [11, 12].

Пункт о целесообразности применения системных ГК был сформулирован на основании результатов шести РКИ с участием пациентов с тяжелым течением COVID-19. В двух РКИ изучали ДЕКС [6, 15], в двух – метилпреднизолон (МП) [16, 17], в двух – гидрокортизон [18, 19]. Общая оценка свидетельствовала о противоречивых результатах для большинства исходов. В то же время при более детальном анализе в определенных подгруппах пациентов продемонстрирован явный положительный эффект ДЕКС и МП. В исследовании RECOVERY добавление ДЕКС к СЛ снижало частоту смертей среди тех, кому требовалась респираторная поддержка [6]. Сочетанное применение МП и СЛ было связано с уменьшением показателей смертности только у пациентов 60 лет и старше, вероятно, за счет включения механизмов, замедляющих иммунное старение [16]. По мнению группы экспертов EULAR, для ДЕКС доказательства эффективности были более последовательными, чем для МП. На основании этих данных ДЕКС был включен в большинство рекомендаций по ведению больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также пациентов с пневмонией легкой и средней степени тяжести и необходимостью кислородной поддержки в условиях палатных отделений. Подчеркивается, что исследования по оценке эффективности

ГК в группах пациентов, нуждавшихся в различной скорости подачи кислорода, не проводились. Подобная дифференциация может иметь важное значение, поскольку патофизиологические явления в указанных группах могут различаться.

Продолжается активный поиск места ингибиторов ИЛ-6 в алгоритме лечения COVID-19. Согласно данным исследований RECOVERY [20], REMAP-CAP [21] и 90-дневного апостериорного анализа CORIMUNO-TOCI [22] (последний выполнен в подгруппе пациентов с содержанием С-реактивного белка более 15 мг/дл), на фоне применения ТЦЗ показано снижение смертности на 21-й день (ОР 0,27 (95% ДИ 0,12–0,72)), 28-й (ОР 0,82 (95% ДИ 0,75–0,90)) и 90-й день (ОР 0,79 (95% ДИ 0,63–0,97)). Кроме того, отмечено замедление прогрессирования заболевания до необходимости механической ИВЛ или снижение риска смертельного исхода на 21-й день [19], 90-й день [20], а также увеличение количества дней без кардиоваскулярной и респираторной поддержки [18]. Примечательно, что в двух РКИ, продемонстрировавших положительные результаты, 82–93% пациентов также получали ГК [20, 21]. В то же время в исследовании COVACTA, в котором не было отмечено снижения показателей смертности или улучшения клинического статуса при назначении ТЦЗ, сопутствующую терапию ГК получали около 50% больных [23]. Недавно опубликованные результаты метаанализа РКИ подтвердили эффективность ТЦЗ в отношении снижения общей смертности (ОР 0,83 (95% ДИ 0,74–0,92); $p < 0,001$), а также прогрессирования болезни до необходимости подключения к механической ИВЛ, экстракорпоральной мембранной оксигенации или смертельного исхода на 28-й день (ОР 0,74 (95% ДИ 0,66–0,82)) [24]. Примечательно, что улучшение выживаемости через 28 дней наблюдалось только у принимавших ГК.

Доказательства эффективности сарилумаба (САРИ) были недостаточными, но обнадеживающими. В исследовании REMAP-CAP у 44 больных применение САРИ уменьшало смертность и увеличивало количество дней без кардиоваскулярной и респираторной поддержки [21]. В другом РКИ назначение САРИ в дозах 200 и 400 мг не снижало частоту смертельных исходов, перевода на ИВЛ или госпитализаций в ОРИТ [25]. Согласно результатам метаанализа, ОР смерти среди получавших ГК составил 0,77 (95% ДИ 0,68–0,87) для ТЦЗ и 0,92 (95% ДИ 0,61–1,38) для САРИ по сравнению с СЛ или плацебо [24].

Предприняты попытки лечения тяжелых и критических больных COVID-19 с помощью анакинры, рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ-1. В многоцентровом РКИ CORIMUNO-19 АНА применение анакинры в течение трех – шести дней у лиц с COVID-19-пневмонией легкой и средней степени тяжести, требующей кислородной поддержки не менее 3 л/мин через маску или назальную канюлю, но без вентиляции легких, не улучшило результаты лечения [26]. Данное исследование было



прекращено досрочно по рекомендации комиссии по мониторингу данных и безопасности.

В РКИ SAVE-MORE, выполненном греческими учеными, включали больных с уровнем растворимого активатора плазминогена урокиназы 6 нг/мл и более, что считается предиктором неблагоприятного исхода. Применение анакинры в течение семи – десяти дней способствовало увеличению количества больных, у которых улучшились параметры по шкале клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения (ОР 0,36 (95% ДИ 0,26–0,50)), и сокращению числа смертей на 28-й день по сравнению с использованием плацебо – 3,2 и 6,9% соответственно ($p = 0,045$) [27]. Для оценки значимости данного биомаркера в прогнозировании эффекта анакинры у этой категории больных требуются дальнейшие исследования.

Применение канакинумаба в ходе многоцентрового РКИ у больных с тяжелой формой COVID-19 значимо не увеличивало выживаемость без ИВЛ на 29-й день по сравнению с плацебо [28]. Рабочая группа экспертов EULAR сочла оправданным продолжение данных исследований на более объемных выборках больных с тяжелыми формами COVID-19.

Опубликованы результаты двух исследований, посвященных применению колхицина при COVID-19. В РКИ COLCORONA с участием 4488 госпитализированных пациентов с легкой формой COVID-19 зафиксировано снижение частоты госпитализаций или смертей у получавших колхицин в малых дозах (0,5 мг дважды в сутки в течение трех дней, затем – 0,5 мг один раз в день в течение 27 дней) по сравнению с принимавшими плацебо – 4,6 и 6,0% соответственно ($p = 0,042$) [29]. В ходе другого небольшого РКИ, в котором приняло участие 72 пациента с умеренными и тяжелыми формами COVID-19, большинству из которых требовалась кислородотерапия, среди получавших колхицин отмечено снижение среднего времени потребности в дополнительной оксигенации и средней длительности госпитализаций по сравнению с применявшимися плацебо [30]. Однако эксперты EULAR сочли результаты указанных исследований недостаточно убедительными. В обоих случаях колхицин назначали в низких дозах, поэтому эффективность более высоких доз остается неясной. Кроме того, выполнявшийся в рамках исследования RECOVERY фрагмент по изучению колхицина у госпитализированных больных COVID-19 был закрыт независимым комитетом по мониторингу данных из-за отсутствия убедительных доказательств того, что дальнейший набор участников приведет к значимому улучшению показателей смертности. Промежуточные результаты исследования по данному фрагменту были опубликованы в виде препринта [31].

В РКИ COV-BARRIER были включены 1525 госпитализированных больных COVID-19, рандомизированных на группы лечения БАРИ и плацебо в дополнение к СЛ на срок до 14 дней. СЛ включало ГК (91,9%

случаев ДЕКС) и противовирусные препараты. Значимая эффективность БАРИ, определяемая по снижению прогрессирования до комбинированной первичной конечной точки (необходимость высокопоточной оксигенации, инвазивной/неинвазивной ИВЛ или смертельный исход на 28-й день), не доказана. В то же время в группе БАРИ смертность от всех причин значимо снизилась на 28-й и 60-й дни исследования ($p = 0,0018$ и $p = 0,005$ соответственно) [32]. В ходе РКИ, выполненного в Бразилии, оценивали эффективность и безопасность ТОФА в сочетании с СЛ у госпитализированных с COVID-19-пневмонией. 90% больных получали ГК во время госпитализации. Кумулятивная частота развития дыхательной недостаточности или смертельного исхода в течение 28 дней составила 18,1 и 29,0% в группах ТОФА и плацебо соответственно ($p = 0,04$) [33].

Рабочая группа EULAR обсудила значительную часть результатов текущих РКИ по маврилимумабу и другим ингибиторам ГМ-КСФ (отилимабу, ленилумабу), представленных как в виде пресс-релизов, так и в виде препринтов. Группа сочла целесообразным сформулировать в отношении данных препаратов пункт для рассмотрения, так как отсутствие доказательств за или против сопровождается нарастающим массивом результатов, которые вскоре будут доступны в рецензируемых журналах.

В крупном РКИ, включавшем более 5000 пациентов в каждой из исследуемых групп («плазма доноров-реконвалесцентов + СЛ» или «плацебо + СЛ»), установлено, что плазмотерапия, применявшаяся с пятого дня после появления симптомов COVID-19, была неэффективной в снижении частоты комбинированного прогрессирования до подключения к ИВЛ или смерти на 28-й день (ОР 0,99 (95% ДИ 0,93–1,05); $p = 0,79$) [34].

Эффективность моноклональных антител против шипового белка SARS-CoV-2 изучали в четырех РКИ [35–38]. Комбинации бамланивимаба и этесевимаба, а также казирививимаба и имдевимаба, вводимые в течение первой недели после появления симптомов, позволили значимо снизить вирусную нагрузку. Однако казирививимаб и имдевимаб были эффективны только у пациентов с исходным серонегативным статусом. Монотерапия бамланивимабом, напротив, не смогла значимо снизить вирусную нагрузку у амбулаторных пациентов и не оказала влияния на клинические исходы (например, 90-дневную смертность) у госпитализированных больных.

Рабочая группа EULAR не дала подробных комментариев по поводу препаратов (интерфероны, ледфлуномид и др.), в отношении которых были получены результаты с низкой доказательной базой.

Заключение

Настоящие рекомендации, подготовленные под эгидой EULAR, основаны на тщательном систематическом обзоре литературы и консенсусе многопрофильной команды экспертов. Авторы

полагают, что данный вариант рекомендаций открывает путь к новой парадигме. Терапия тяжелых и критических форм COVID-19 может выиграть от назначения иммуномодулирующих препаратов. Несомненно, опыт, накопленный в ревматологии за последние 70 лет в отношении патогенетиче-

ских механизмов и фармакотерапии иммуноспалительных ревматических заболеваний, будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19, и разработки подходов к эффективной фармакотерапии [39].

Литература

1. Cao B., Wang Y., Wen D. *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 19. P. 1787–1799.
2. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 19. P. 181–1826.
3. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H., Peto R. *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 6. P. 497–511.
4. Alunno A., Najm A., Machado P.M. *et al.* EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19 // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 6. P. 698–706.
5. Alunno A., Najm A., Machado P.M. *et al.* 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19 // *Ann. Rheum. Dis.* 2021.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S. *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 8. P. 693–704.
7. Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. *et al.* Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* 2020.
8. Skipper C.P., Pastick K.A., Engen N.W. *et al.* Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173. № 8. P. 623–631.
9. Abd-El salam S., Esmail E.S., Khalaf M. *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020. Vol. 103. № 4. P. 1635–1639.
10. Lyngbakken M.N., Berdal J.E., Eskesen A. *et al.* Norwegian Coronavirus Disease 2019 (NO COVID-19) Pragmatic Open label Study to assess early use of hydroxychloroquine sulphate in moderately severe hospitalised patients with coronavirus disease 2019: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* 2020. Vol. 21. № 1. P. 485.
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Mafham M. *et al.* Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 21. P. 2030–2040.
12. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 21. P. 2041–2052.
13. Huang H.D., Jneid H., Aziz M. *et al.* Safety and effectiveness of hydroxychloroquine and azithromycin combination therapy for treatment of hospitalized patients with COVID-19: a propensity-matched study // *Cardiol. Ther.* 2020. Vol. 9. № 2. P. 523–534.
14. Tang W., Cao Z., Han M. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial // *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. m1849.
15. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B. *et al.* Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1307–1316.
16. Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A. *et al.* Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 72. № 9. P. e373–e381.
17. Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M. *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 56. № 6. P. 2002808.
18. Angus D.C., Berry S., Lewis R.J. *et al.* The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) study. Rationale and design // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020. Vol. 17. № 7. P. 879–891.
19. Dequin P.F., Heming N., Meziani F. *et al.* Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with Covid-19: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1298–1306.
20. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2021. Vol. 397. № 10285. P. 1637–1645.
21. REMAP-CAP Investigators, Gordon A.C., Mouncey P.R. *et al.* Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 16. P. 1491–1502.
22. Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L. *et al.* A follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181. № 9. P. 1241–1243.
23. Rosas I.O., Bräu N., Waters M. *et al.* Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 16. P. 1503–1516.

24. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M., Vale C.L. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis // JAMA. 2021. Vol. 326. № 6. P. 499–518.
25. Lescurre F.X., Honda H., Fowler R.A. et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9. № 5. P. 522–532.
26. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9. № 3. P. 295–304.
27. Kyriazopoulou E., Poulakou G., Milionis H. et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial // Nat. Med. 2021. Vol. 27. № 10. P. 1752–1760.
28. Caricchio R., Abbate A., Gordeev I. et al. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial // JAMA. 2021. Vol. 326. № 3. P. 230–239.
29. Tardif J.C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L. et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9. № 8. P. 924–932.
30. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C. et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial // RMD Open. 2021. Vol. 7. № 1. P. e001455.
31. RECOVERY Collaborative Group, Horby P.W., Campbell M. et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // MedRxiv. 2021 // <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257267v1>.
32. Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet Respir. Med. 2021.
33. Guimarães P.O., Quirk D., Furtado R.H. et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 385. № 5. P. 406–415.
34. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial // Lancet. 2021. Vol. 397. № 10289. P. 2049–2059.
35. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P. et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial // JAMA. 2021. Vol. 325. № 7. P. 632–644.
36. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. № 3. P. 238–251.
37. Dougan M., Nirula A., Azizad M. et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 385. № 15. P. 1382–1392.
38. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren J.D., Grund B. et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. № 10. P. 905–914.
39. Насонов Е.И. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // Научно-практическая ревматология. 2021. Т. 59. № 1. С. 5–30.

On the Issue of Immunomodulatory Drugs in COVID-19 Therapy

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, Ye.S. Aronova, PhD, A.N. Kulikov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

Dramatic systemic inflammation developing in COVID-19 patients, as well as high mortality, served as the basis for repositioning and using a wide range of anti-inflammatory drugs that were developed for the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases for unregistered indications. Taking into account the above, the working group of experts of the European Anti-Rheumatic League prepared recommendations on the use of immunomodulatory drugs in COVID-19 therapy on the basis of a systematic review of the literature and published recommendations on the use of immunomodulatory drugs in COVID-19 therapy. These recommendations contain 2 fundamental principles concerning the pathophysiology of COVID-19, as well as 12 points concerning the main issues of the use of these drugs in this infection.

Key words: COVID-19, glucocorticoids, tocilizumab, sarilumab, colchicine, anakinra, baricitinib, tofacitinib, clinical recommendations

Особенности ведения и вакцинации коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

И.Б. Беляева, д.м.н., проф.¹, В.И. Мазуров, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2},
Л.Е. Саранцева^{1,2}, Е.А. Трофимов¹

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е., Трофимов Е.А. Особенности ведения и вакцинации коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 36. С. 28–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-36-28-33

Представлены результаты исследований, посвященных особенностям течения и исходам новой коронавирусной инфекции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. На сегодняшний день установлено, что у лиц с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями риск развития COVID-19 аналогичен общепопуляционному или незначительно повышен. К факторам риска тяжелого течения вирусной инфекции относятся пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Длительный прием иммуносупрессивных препаратов и высоких доз глюкокортикостероидов ассоциируется с продолжительным периодом положительной вирусной репликации и выделением жизнеспособного вируса.

Накопленные за период пандемии данные стали основанием для корректировки тактики ведения пациентов ревматологического профиля. Примером тому служит проект рекомендаций Ассоциации ревматологов России по ведению и вакцинации лиц с ревматическими заболеваниями в условиях новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ревматические заболевания, новая коронавирусная инфекция, факторы риска, терапия

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) представляет опасность для страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ)

ввиду повышенного риска развития инфекционных осложнений как вследствие формирования вторичного иммунодефицита, так и вследствие применения иммуносупрессивных препаратов [1–4].



В настоящее время определены общие патогенетические механизмы развития органных поражений при НКИ и ИВРЗ. В качестве универсального механизма рассматривается «тромбовоспаление», связанное с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих повреждение эндотелиальных клеток, тромбоцитов, системы комплемента и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [5–10]. К внелегочным проявлениям НКИ относятся артралгия, миалгия, васкулит, пневмонит, миокардит, антифосфолипидный синдром. Лабораторные изменения, выявляемые при НКИ (цитопения, повышение уровня острофазовых белков, ферритина, D-димера, провоспалительных цитокинов, антител к фосфолипидам и антинуклеарных антител), характерны и для ИВРЗ.

Среди нерешенных проблем у пациентов с ИВРЗ указываются установление факторов риска тяжелого течения COVID-19 и развитие постковидного синдрома, в который включены признаки или аномальные клинические параметры, сохраняющиеся через четыре недели и более от начала инфекции и не возвращающиеся к исходному уровню.

Не получено также однозначных данных о характере течения недифференцированного артрита при COVID-19. Данная патология может рассматриваться как в рамках поствирусного артрита, который развивается в течение первых недель инфекции, поражает мелкие суставы кистей или крупные суставы, имеет самолимитированный характер течения с полным регрессом на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или низких доз глюкокортикостероидов (ГКС), так и в рамках дебюта ИВРЗ.

Кроме того, требуется выработка оптимального подхода к терапии COVID-19 и постковидного синдрома, а также к вакцинации указанных пациентов.

Особенности течения новой коронавирусной инфекции при ревматических заболеваниях

В научных публикациях отсутствуют однозначные доказательства того, что больные ИВРЗ относятся к группе повышенного риска развития НКИ [12–14]. Так, согласно результатам опроса, проведенного S. Monti и соавт. среди 320 лиц с ИВРЗ, проживавших в провинции Ломбардия с самой высокой заболеваемостью COVID-19, ревматоидным артритом страдали 57%, спондилоартритами – 43% [15]. Терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α получали 52%, другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – 40%, таргетными базисными противовоспалительными препаратами (тБПВП) – 8%. В указанной группе отмечено всего четыре случая НКИ, верифицированных при исследовании мазка из зева. Еще в четырех случаях наблюдалась клиническая симптоматика, аналогичная симптоматике при данной вирусной инфекции. Пять пациентов контактировали с за-

болевшими COVID-19, однако в течение двух недель наблюдения симптомы заболевания у них так и не появились. Больным с клиническими и/или лабораторными признаками COVID-19 временно отменяли ГИБП или тБПВП и назначали антибиотикотерапию. В этой когорте пациентов не было зафиксировано тяжелых респираторных осложнений, летальных исходов и рецидивов основного заболевания. Исследователи предположили, что у лиц с хроническими артритами, находящихся на лечении тБПВП или ГИБП, риск развития угрожающих жизни осложнений в рамках НКИ не повышен по сравнению с общей популяцией. Именно поэтому необходимо избегать неоправданной «профилактической» отмены лечения и тем самым повышения риска рецидива ИВРЗ.

Еще одно аналогичное исследование провели A. Tomelleri и соавт. [16]. Ученые опросили 162 больных системными васкулитами с поражением сосудов крупного калибра. Две трети пациентов проживали в Ломбардии. Артериитом Такаясу страдала 67 больных, гигантоклеточным артериитом – 95. 51 обследованный получал метотрексат, 5 – лефлуномид, 53 – тоцилизумаб, 25 – инфликсимаб, 8 больных – комбинированную терапию (БПВП и ГИБП). НКИ верифицирована у четырех пациентов, двое из которых были госпитализированы, а затем выписаны после излечения. В 12 случаях имела место симптоматика ОРВИ при отрицательных результатах исследования на вирусную инфекцию. В аналогичном количестве случаев происходило контактирование с заболевшими НКИ без каких-либо последствий. Таким образом, предшествующая терапия иммуносупрессантами у пациентов с системными васкулитами не оказала значимого негативного влияния на течение НКИ. Исследователи сделали вывод о том, что приостанавливать иммуносупрессивную терапию в период пандемии НКИ не требуется.

Результаты анализа другой итальянской когорты, которую составил 1641 пациент с различными ИВРЗ, перенесший НКИ, свидетельствуют, что распространенность COVID-19 в данной популяции выше, чем в популяции не страдающих ИВРЗ, – 1,5 и 0,3% соответственно. Кроме того, установлено, что COVID-19 чаще выявляли при системных заболеваниях соединительной ткани, чем при воспалительных артритах. Вирусная инфекция преимущественно развивалась в группе ИВРЗ, не получавшей базисной терапии (синтетические противовоспалительные препараты, ГИБП, таргетные препараты, ГКС) [17].

Согласно данным многоцентрового когортного исследования, в котором оценивались клинические исходы госпитализированных пациентов с НКИ и хроническими воспалительными и аутоиммунными ревматическими заболеваниями, среди 456 пациентов тяжелая форма COVID-19 фиксировалась примерно с равной частотой в когорте ИВРЗ и в общей

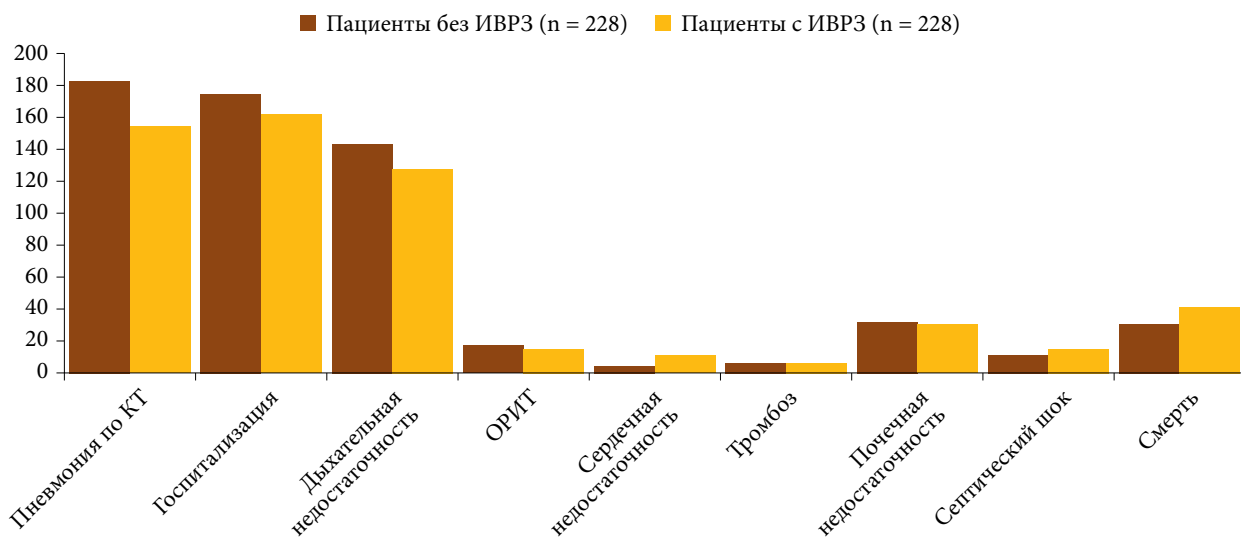
популяции – 31,6 и 28,1% соответственно (рис. 1) [17]. Важно отметить, что наличие заболевания соединительной ткани, а не его терапия, ассоциировалось с тяжелым течением COVID-19.

Частота коморбидных состояний у больных с ИВРЗ и без таковых не различалась (рис. 2).

В исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, показано, что у больных ревматоидным артритом факторами риска развития пневмонии были высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов (ОШ) 15,5; $p < 0,001$) и отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; $p < 0,001$) [18]. При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3. Был сделан вывод, что достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ – необходимые условия

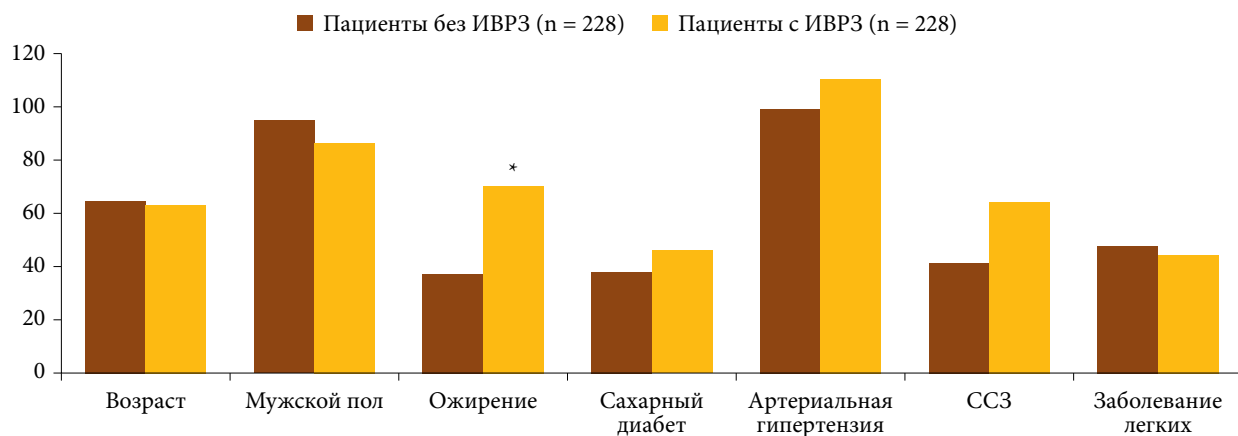
для снижения частоты развития коморбидных инфекций.

Анализ последних данных позволяет утверждать, что риск развития НКИ у пациентов с ИВРЗ аналогичен популяционному или незначительно повышен и в большей степени зависит от наличия установленных факторов риска его тяжелого течения (пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)). У пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию и высокие дозы глюкокортикостероидов, может иметь место длительный период положительной вирусной репликации и выделения жизнеспособного вируса, что требует динамического наблюдения и коррекции противоревматической терапии. Неблагоприятный прогноз течения ИВРЗ в период пандемии НКИ обусловлен наличием коморбидного



Примечание. КТ – компьютерная томография, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Рис. 1. Течение НКИ в когорте пациентов с и без ИВРЗ



* $p < 0,01$.

Рис. 2. Характеристика пациентов с и без ИВРЗ, перенесших НКИ

фона, активностью основного заболевания и высокими дозами ГКС.

Рекомендации по ведению пациентов

В июле 2020 г. был опубликован проект рекомендаций общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания», в которых сформулированы основные положения по ведению больных ИВРЗ [19].

1. Пациенты с ИВРЗ составляют группу риска в отношении COVID-19 и неблагоприятного течения болезни.
2. Инфицирование НКИ, как и другими вирусами, может вызывать обострение патологического процесса при ревматических заболеваниях.
3. Высокая частота кардиометаболической и легочной коморбидности, характерная для ИВРЗ, в случае развития COVID-19 может снижать эффективность терапии основного заболевания и затруднять диагностику инфекции (поражение легких).
4. Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные заболевания могут утяжелять течение инфекции и увеличивать риск развития цитокинового шторма.
5. Противоревматическая терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, стандартные базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты и таргетные базисные противовоспалительные препараты, может оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19.
6. Факторами риска заражения COVID-19 и тяжелого течения инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями являются:
 - пожилой возраст;
 - прием высоких доз противоревматических препаратов;
 - одномоментный прием нескольких противоревматических препаратов, особенно в комбинации с глюкокортикостероидами;
 - высокая активность заболевания;
 - наличие коморбидных заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, интерстициального заболевания легких, других заболеваний легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная легочная гипертензия), гломерулонефрита (особенно с почечной недостаточностью), нейтропении, заболеваний печени, а также лечение циклофосфамидом и ритуксимабом;
 - роль нестероидных противовоспалительных препаратов в увеличении риска развития осложнений COVID-19 требует дальнейших исследований: возможно применение низких доз (например, ибупрофена и кетопрофена) или парацетамола в качестве жаропонижающего средства.

7. Не рекомендуется прерывание лечения глюкокортикостероидами, но по возможности следует максимально снизить их дозу.

8. Рекомендуется продолжить прием аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохина) или назначить их в отсутствие противопоказаний.

9. В отсутствие противопоказаний выполнить иммунизацию вакциной против пневмококковой инфекции.

10. При обнаружении инфицирования коронавирусом или подозрении на наличие инфицирования следует временно прервать лечение противоревматическими препаратами (за исключением глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.

11. Безопасность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с ИВРЗ, страдающих COVID-19, по соответствующим показаниям нуждается в дальнейшем изучении.

12. На время пандемии следует избегать необязательной госпитализации пациентов в ревматологический стационар и амбулаторных консультаций.

13. Максимально использовать виртуальные методы коммуникации с пациентами.

14. У пациентов, страдающих COVID-19, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом в сочетании с цитокиновым штормом, доказана эффективность ингибиторов интерлейкина 6Р (тоцилизумаба, сарилумаба).

15. Обсуждается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих активность провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 β , интерферона γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и интерлейкина 18, для лечения цитокинового шторма.

16. Для профилактики и лечения COVID-19 показаны ингибиторы янус-киназ, в частности барицитиниб, обладающий противовирусной активностью (блокирует эндоцитоз SARS-CoV-2 в альвеолярные клетки легких) и подавляющий синтез провоспалительных цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19.

Вакцинация

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 эксперты Европейской антиревматической лиги настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции для абсолютного большинства больных ИВРЗ. Данное обстоятельство обусловлено большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей в данной когорте, особенно с учетом высокой частоты поражения респираторного тракта при COVID-19 [20].

Большие надежды также возлагаются на разработку и быстрое внедрение в клиническую практику различных вакцин против COVID-19.

Однако вакцинирование больных ИВРЗ поднимает ряд вопросов. В частности, не ясно, как долго сохраняются протективные уровни антител после перенесенной НКИ, насколько эффективны и безопасны вакцины.

Предполагается, что положительный эффект иммунизации против COVID-19 (предотвращение или уменьшение тяжести инфекции) значительно превысит любой риск, связанный с вакцинацией. Однако на сегодняшний день как в России, так и за рубежом отсутствуют данные крупных клинических исследований, посвященных эффективности, иммуногенности и безопасности вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ.

В отсутствие конкретной информации специалисты Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой 11 июня 2021 г. выпустили временные рекомендации по вакцинации пациентов с ИВРЗ [21].

1. Вопрос о введении вакцины против COVID-19 при ИВРЗ следует решать в индивидуальном порядке с учетом эпидемиологической ситуации, активности ревматического заболевания, проводимой терапии (в идеале за четыре недели до начала лечения иммуносупрессивными препаратами) и обязательным получением информированного добровольного согласия пациента.

2. В случае, если пациент с ИВРЗ уже получает иммуносупрессивную терапию, при проведении вакцинации против COVID-19 с целью повышения иммуногенности вакцины возможны следующие действия:

- метотрексат, ингибиторы янус-киназ, циклофосфан, микофенолата мофетил – пропустить применение в течение одной недели после каждой дозы вакцины, если это возможно;
- абатацепт п/к – пропустить применение в течение одной недели до и одной недели после первой дозы вакцины, вторая доза без изменений;
- абатацепт в/в – пропустить применение в течение четырех недель до и одной недели после первой дозы вакцины, вторая доза без изменений;
- ритуксимаб – начать вакцинацию как минимум через пять месяцев с момента последнего введения препарата и за четыре недели до предстоящей инфузии.

Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно реко-

мендуется предварительно обсудить в каждом конкретном случае.

3. После вакцинации против COVID-19 пациенты с ИВРЗ должны продолжать выполнять общие профилактические мероприятия: социальное дистанцирование, ношение масок, гигиену рук и т.д.

4. Члены семьи и другие лица, тесно контактирующие с больными ИВРЗ, должны быть иммунизированы против COVID-19 для создания эффекта кокона вакцинации в окружении больного.

5. Все пациенты с ИВРЗ в условиях пандемии COVID-19 должны пройти вакцинацию против сезонного гриппа и пневмококковой инфекции в отсутствие противопоказаний в соответствии с действующими национальными рекомендациями.

Заключение

Больные ИВРЗ более подвержены инфекционным осложнениям, в том числе COVID-19. Можно полагать, что низкая активность ИВРЗ и адекватно подобранная противоревматическая терапия будут способствовать профилактике тяжелого течения НКИ в данной популяции. Однако сохраняется проблема развития постковидного синдрома. Так, в настоящее время в PubMed представлено более 4104 публикаций о постковидном синдроме. В общей сложности выявлено 55 долгосрочных эффектов COVID-19, наиболее значимыми из которых являются усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), алопеция (25%), одышка (24%), миалгии (19%) и боли в суставах – артралгии и артриты (15%).

В связи со сказанным требуется разработка оптимального подхода к терапии COVID-19, постковидного синдрома и вакцинации от НКИ у данных пациентов. Этому призвано способствовать дальнейшее изучение влияния НКИ на течение и исходы ИВРЗ, терапии ИВРЗ на течение НКИ, эффективности и безопасности вакцин у больных ИВРЗ.

Так, в течение ближайших одного-двух месяцев в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой планируется начать клинические исследования отечественной вакцины КовиВак Научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова у пациентов с ревматическими заболеваниями. Дополнительная информация по данной теме будет публиковаться на сайте института по мере ее получения. 🌐

Литература

1. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19: ревматологические аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 18–25.
2. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
3. Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. Clinical Virology, 4th ed. Washington: ASM Press, 2016.
4. Chan-Yeung M., Xu R.H. SARS: epidemiology // Respiriology. 2003. Vol. 8. Suppl. 1. P. S9–14.
5. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus // <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
6. Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92. № 4. P. 401–402.

7. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52 // https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2.
8. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10224. P. 565–574.
9. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020 // <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
10. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group // bioRxiv. 2020.
11. Joo Y.B., Lim Y.H., Kim K.J. et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. 2019. Vol. 21. № 1. P. 199.
12. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92. № 4. P. 424–432.
13. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
14. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. Vol. 46. № 5. P. 846–848.
15. Monti S., Balduzzi S., Delvino P. et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 5. P. 667–668.
16. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C. et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 9. P. 1252–1253.
17. Riccardo F., Andrianou X., Bella A. et al. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy (Epidemia COVID-19). Roma: Istituto Superiore di Sanità (ISS), 2020.
18. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
19. Насонов Е.Л., Лула А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», 2020 // <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/>.
20. Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L. et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3 // Arthritis Rheumatol. 2021. Vol. 73. № 2. P. e1–e12.
21. О вакцинации против COVID-19 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Временные рекомендации. НИИР им. В.А. Насоновой, 2021 // <https://rheumatolog.su/news/o-vakcinacii-protiv-sCOVID-19-pri-immunovospalitelnyh-revmaticheskikh-zabolevaniyah/>.

Features of Management and Vaccination of Comorbid Patients with Rheumatic Diseases in a Pandemic of a New Coronavirus Infection

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.¹, V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof., Academician of the RASci.^{1,2}, L.Ye. Sarantseva^{1,2}, Ye.A. Trofimov¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

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

Provided the results of studies on the peculiarities of the course and outcomes of the new coronavirus infection in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases.

To date, it has been established that in people with immuno-inflammatory rheumatic diseases, the risk of developing COVID-19 is similar to the general population or slightly increased. Risk factors for severe viral infection include old age, obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Prolonged use of immunosuppressive drugs and high doses of glucocorticosteroids is associated with a long period of positive viral replication and the release of a viable virus.

The data accumulated during the pandemic period became the basis for adjusting the management tactics of rheumatic patients. An example of this is the draft recommendations of the Rheumatologists Association of Russia on the management and vaccination of persons with rheumatic diseases in the conditions of the new coronavirus infection.

Key words: rheumatic diseases, new coronavirus infection, risk factors, therapy



Ревматология и пульмонология: проблемы мультидисциплинарного сотрудничества в период пандемии COVID-19

В рамках VIII Съезда ревматологов России с международным участием 28 мая 2021 г. состоялось тематическое заседание, посвященное вопросам мультидисциплинарного сотрудничества в период пандемии COVID-19. Эксперты сформулировали современные направления мультидисциплинарного взаимодействия ревматологов, пульмонологов и рентгенологов в условиях пандемии, обсудили новые возможности диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и применение антифибротической терапии у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) проявляются в виде неинфекционного воспалительного процесса и фиброза и характеризуются диффузным поражением легочной паренхимы с преимущественным вовлечением легочного интерстиция. ИЗЛ встречаются при разных ревматических заболеваниях, преимущественно аутоиммунных. Сегодня, в период пандемии COVID-19, особое внимание специалисты уделяют вопросам терапии ИЗЛ у пациентов с системными заболеваниями.

Сергей Николаевич АВДЕЕВ, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, в своем выступлении подробно рассмотрел вопросы лечения прогрессирующих фиброзов легких.

Существует целый спектр ИЗЛ с прогрессирующим фиброти-

ческим фенотипом: системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная склеродермия), неспецифическая интерстициальная пневмония, хронический гиперчувствительный пневмонит, саркоидоз и др. Идиопатический легочный фиброз считается наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ. Фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом демонстрируют сходство как в отношении клинического течения, так и в отношении патогенетических механизмов, определяющих прогрессирование. Ключевыми клетками, ответственными за развитие фиброза легких, являются миофибробласты и их предшественники – активированные фибробласты. Миофибробласты секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению жесткости ткани и стимуляции фибробластов. Под воздействием ряда последовательных факторов развивается процесс прогрессирующего фиброза.

По данным клинической практики, прогрессирующий легочный фиброз ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. У пациентов с прогрессирующим фенотипом ИЗЛ наблюдаются прогрессирующее ухудшение функции легких и нарастание дыхательной недостаточности, увеличивается риск ранней смерти. Выбор терапии для таких больных – сложная, но первоочередная задача.

Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с прогрессирующим фенотипом ИЗЛ носят общий универсальный характер. Однако в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход с точки зрения показаний, противопоказаний, наличия сопутствующих заболеваний.

В целом сегодня возможности лечения прогрессирующих ИЗЛ на самых ранних этапах развития заболеваний достаточно ограничены. На более отдаленных стадиях заболевания пациентам обычно назначают системные глюкокортикостероиды. Хотя они не всегда



VIII Съезд ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы»

эффективны. Применяют и традиционные иммуносупрессивные препараты. В последние годы для снижения риска прогрессирования фиброзирующего ИЗЛ начали использовать антифибротические препараты.

В настоящее время пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом назначают препараты с антифибротическим действием – нинтеданиб, пирфенидон. Важно понимать, что фиброз легких – необратимая фаза. Врач, назначая антифибротические препараты, преследует основную цель – предотвратить риск развития дальнейшего прогрессирования фиброза.

Нинтеданиб – ингибитор тирозинкиназы обладает антифибротическими и противовоспалительными свойствами. В 2014 г. были опубликованы первые данные об эффективности препарата у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании INPULSIS на фоне терапии нинтеданибом замедлялись процессы прогрессирования идиопатического легочного фиброза.

По данным клинической практики, использование антифибротиков ассоциируется со снижением летальности у тяжелых пациентов с идиопатическим легочным фиброзом на 20–40%.

Современные терапевтические схемы лечения прогрессирующего легочного фиброза включают назначение антифибротических препаратов пациентам с функциональными показателями ниже определенного порога: форсированная жизненная емкость легких < 70% и диффузионная способность легких < 60%. Перед назначением терапии оценивают в динамике функцию внешнего дыхания, результаты компьютерной томографии и клиническую симптоматику. Антифибротические препараты позволяют замедлить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни и прогноз пациентов с прогрессирующим фиброзом легких

В исследовании SENSICIS нинтеданиб продемонстрировал эффективность при поражении легких на фоне системной склеродермии. Зафиксированы замедление прогрессирования заболевания и стабилизация состояния пациентов с системной склеродермией.

Результаты исследования INBUILD подтвердили значение антифибротических препаратов не только при идиопатическом легочном фиброзе, но и при других состояниях, сопровождающихся прогрессированием легочного фиброза. Замедление прогрессирования легочного фиброза отмечалось у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом, неспецифической интерстициальной пневмонией, ревматоидным артритом и системной склеродермией.

Современные терапевтические подходы к лечению прогрессирующего легочного фиброза включают назначение антифибротических препаратов пациентам с функциональными показателями ниже определенного порога: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 70%, диффузионная способность легких < 60%. Перед назначением терапии оценивают в динамике функцию внешнего дыхания, картину результатов компьютерной томографии (КТ), клиническую симптоматику.

Таким образом, сегодня в арсенале врачей имеются необходимые диагностические и терапевтические инструменты, позволяющие замедлить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни и прогноз пациентов с прогрессирующим фиброзом легких. Доклад Игоря Евгеньевича ТЮРИНА, профессора, д.м.н., заведующего кафедрой рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, был посвящен вопросам визуализации прогрессирующих фиброзных изменений в легких.

Среди основных критериев прогрессирующего фиброза в легких при ИЗЛ особое место занимает нарастание признаков фиброза по данным КТ. К ним относятся прежде всего сотовое легкое и тракционный периферический бронхо- и бронхиолоэктаз. При этом важно помнить, что наличие неспецифического радиологического симптома «матовое стекло» не является преобладающим критерием. Кроме того, при фиброзе нарушается архитектура сосудов, бронхов, уменьшается объем пораженной части легкого.

Важнейшим критерием фибротических изменений в легких, чаще прогрессирующего характера, служит выявление при КТ сотового легкого. Сотовое легкое представляет собой деструктивные и фиброзные изменения легочной ткани. Картина сотового легкого характеризуется наличием множественных воздушных кист размером до 1 см, с толстыми, многослойными стенками, как правило вдоль висцеральной плевры. В свою очередь периферические тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы представляют собой расширенные просветы небольших периферических бронхов, которые находятся внутри зоны фиброза. Уменьшение объема и сморщивание легочной ткани приводят к расширению просвета мелкого бронха, который становится видимым на компьютерной



томограмме. Тракционные бронхоэктазы – один из ключевых признаков фиброза легкого.

Обнаружение при выполнении КТ сотового легкого или тракционных бронхоэктазов не является специфическим или патогномичным признаком какого-либо одного заболевания. Эти изменения настолько неспецифичны, что их нельзя обозначить как принадлежность конкретному патологическому состоянию, они определяются как интерстициальная патология легких, без нозологической принадлежности, с расчетом на дальнейшее наблюдение. Выявление сотового легкого или тракционных бронхо- и бронхолюэктазов прежде всего указывает на прогрессирующий характер фибротических изменений и служит важным критерием назначения антифибротической терапии.

Рентгенологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии можно наблюдать и при других ИЗЛ. Одинаковые типы изменений легких нередко возникают при гиперчувствительном пневмоните, заболеваниях соединительной ткани, таких как ревматоидный артрит, и лекарственных повреждениях. Поэтому диагностика должна осуществляться на основании комплекса клинических, рентгенологических и морфологических данных.

Ревматоидный артрит – наиболее распространенное системное заболевание, при котором часто возникает обычная интерстициальная пневмония. Картина изменений в легких у пациентов с ревматоидным артритом при визуализации на КТ идентична данным КТ пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.

Важно, что при интерпретации результатов КТ разница между интерстициальной пневмонией, хроническим гиперчувствительным пневмонитом и обычной интерстициальной пневмонией заключается не в наличии или отсутствии признаков сотового легкого, а в локализации измене-

ний в легком. Так, при обычной интерстициальной пневмонии локализация отмечается преимущественно в базальных сегментах, при хроническом гиперчувствительном пневмоните распределение диффузное. Большой объем поражения легких – характерный признак фибротического типа гиперчувствительного пневмонита. Неспецифическая интерстициальная пневмония характеризуется двусторонними симметричными изменениями в легких. В основном это «матовое стекло» с тракционными бронхоэктазами. При интерпретации томографических данных пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией необходимо учитывать, что изменения легкого могут быть начальным проявлением более грозного фибротического процесса. Поэтому нужно оценивать динамику изменений в процессе наблюдения за пациентом.

В заключение профессор И.Е. Тюрин отметил важную роль методов визуализации в выявлении изменений легкого и их дифференциальной диагностике с другими заболеваниями в период пандемии COVID-19. Как известно, одно из главных проявлений новой коронавирусной инфекции – поражение легочной ткани. В большинстве случаев у пациентов с коронавирусом в начале заболевания определяется уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» или консолидации, симптом «булыжной мостовой».

Как дифференцировать поражение легкого при коронавирусной инфекции от неспецифической интерстициальной пневмонии или проявлений системного заболевания? Необходимо дополнительно оценивать динамику изменений в легочной ткани. Ключевым отличием коронавирусной инфекции при анализе динамики данных КТ является наличие признаков формирующейся пневмонии. Важно не только совершенствовать подходы к визуализации поражений лег-

ких при новой коронавирусной инфекции, но и создавать программы искусственного интеллекта, которые будут эффективно оценивать динамику изменений в легочной ткани.

Таким образом, КТ высокого разрешения позволяет дифференцировать интерстициальные изменения в легочной ткани, а также своевременно выявлять признаки прогрессирования фиброза.

Как отметила Лидия Петровна АНАНЬЕВА, д.м.н., заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, ведение пациентов с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, имеет свои особенности. Этиология ИЗЛ различна. В то же время процессы перехода воспаления в фиброз и формирования фиброзной ткани имеют некоторое сходство. Интерстициальная пневмония при системных иммуновоспалительных заболеваниях, таких как системная склеродермия, ревматоидный артрит, встречается часто и является важной составляющей общей картины болезни. Несмотря на существенные различия в клинических проявлениях и динамическом течении указанных состояний, они имеют общие патоморфологические черты, аутоиммунные нарушения и подходы к терапии.

Последние данные свидетельствуют, что ИЗЛ не только ухудшают качество жизни пациентов с системными ревматическими заболеваниями, но и являются одной из ведущих причин смерти. Поэтому подходы к ведению пациентов с ИЗЛ при системных ревматических заболеваниях подразумевают своевременное выявление, правильную оценку тяжести и тщательный подбор адекватной терапии.

На примере системной склеродермии докладчик рассмотрела алгоритм выявления интерсти-



VIII Съезд ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы»

циальной пневмонии и ведения пациентов. Все пациенты с системной склеродермией должны пройти скрининг, включающий осмотр врача, выполнение функциональных легочных тестов и КТ легких. На основании полученных данных проводят оценку тяжести ИЗЛ в зависимости от наличия обычной интерстициальной пневмонии или признаков фиброза. После определения тяжести ИЗЛ, прогноза по аутоиммунному статусу устанавливают показания к фармакотерапии. Затем выбирают оптимальный препарат или комбинацию препаратов. Далее оценивают степень прогрессирования ИЗЛ. При необходимости осуществляют эскалацию терапии. Определить степень прогрессирования ИЗЛ на ранней стадии достаточно сложно. Кроме того, прогрессирование мало предсказуемо и может возникать на любом этапе заболевания. Накопленный опыт клинической практики показывает, что для правильной оценки риска прогрессирования необходима мультидисциплинарная команда, состоящая из пульмонолога, ревматолога, рентгенолога и других специалистов.

К настоящему моменту разработаны методы определения тяжести и риска прогрессирования интерстициального поражения легких у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. К факторам риска прогрессирования системной склеродермии и интерстициального поражения легких относят пожилой возраст, мужской пол, диффузную форму системной склеродермии, наличие антител к Scl-70, распространенное легочное поражение, наличие изменений по типу сотового легкого, низкие значения ФЖЕЛ и диффузионной способности легких в начале болезни, снижение ФЖЕЛ на 10% в течение года, выраженный пищеводно-желудочный рефлюкс. Мониторинг пациентов с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом ИЗЛ проводят ка-

ждые три месяца. Он предполагает опрос больных об изменениях симптомов и выполнение легочных тестов.

Лечение интерстициальной пневмонии при системных ревматических заболеваниях – задача крайне сложная. Возможности применения традиционных иммуносупрессивных и противовоспалительных препаратов при ИЗЛ ограничены. Однако на современном этапе применяются антифибротические средства, в частности нинтеданиб.

В клинических испытаниях высокого качества доказано, что нинтеданиб тормозит прогрессирование легочного фиброза. Препарат зарегистрирован во многих странах, включая Россию, по следующим показаниям: идиопатический легочный фиброз, системная склеродермия и другие фиброзирующие прогрессирующие ИЗЛ.

Антифибротическую терапию назначают пациентам с клиническими проявлениями ИЗЛ, подтвержденными функциональными тестами, при наличии признаков фибротических изменений по данным КТ высокого разрешения и прогрессирующем течении. Нинтеданиб может назначаться независимо от давности заболевания, если доминирующим клиническим симптомом является интерстициальное поражение легких, особенно хронического течения, с превалированием процессов фиброирования. При наличии неадекватного ответа на терапию или прогрессировании проводят эскалацию терапии. Среди вариантов лечения – смена препарата или увеличение дозы, в отдельных случаях – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, трансплантация легких.

Л.П. Ананьева рассказала об особенностях течения COVID-19 у лиц с ревматическими заболеваниями. Пациенты с ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями имеют высокий

риск возникновения инфекций, что связано с собственно заболеванием, коморбидностью или иммуносупрессивной терапией. Пациентов с системными ревматическими заболеваниями следует рассматривать как группу высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 и к их курации относиться особенно внимательно.

У перенесших коронавирусную инфекцию происходит эрадикация вируса. Казалось бы, непосредственной причины для дальнейшего повреждения легочной ткани нет. Тем не менее через шесть месяцев после инфекции у 62% пациентов обнаруживаются фиброподобные изменения при проведении КТ высокого разрешения. Даже небольшие остаточные фиброзные изменения после COVID-19 могут сопровождаться ухудшением легочной функции, особенно у больных с предсуществующей легочной патологией. У пациентов с исходно типичным ИЗЛ коронавирусная инфекция способна инициировать активное обострение с прогрессированием и высоким риском летального исхода. Доказано, что пациенты с ИЗЛ, особенно со сниженными показателями легочной функции и ожирением, имеют повышенный риск смерти от коронавирусной инфекции. По словам Л.П. Ананьевой, современные реалии диктуют необходимость рассмотрения новых научных направлений в изучении ИЗЛ, которые будут иметь значение не только для пульмонологов или ревматологов, но и для медицины в целом.

Подводя итог, участники заседания сошлись во мнении, что вопросы диагностики и лечения ИЗЛ требуют повышенного внимания со стороны специалистов различных областей медицины. Только мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с ИЗЛ позволит замедлить прогрессирование легочного фиброза, повысить качество и продолжительность их жизни. ☺



Федеральный проект «Старшее поколение»: перспективы реализации

Цель федерального проекта «Старшее поколение», входящего в структуру национального проекта «Демография и повышение качества жизни граждан старшего поколения», – разработка и реализация программы системной поддержки. На пленарном заседании, состоявшемся в рамках VIII Съезда ревматологов с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы», была предпринята попытка определить основные направления реализации данного проекта с акцентом на особенностях течения ревматических заболеваний у пожилых лиц, риске развития остеопороза, саркопении, падений, переломов и их профилактике.

Ревматологические проблемы гериатрии

Старение населения – глобальный феномен и закономерный процесс. По словам Антона Вячеславовича НАУМОВА, д.м.н., профессора кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, заведующего лабораторией заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни населения во многом связано с развитием гериатрии как науки, изучающей медицинские проблемы у лиц старших возрастных групп. В странах с низким и средним уровнем дохода увеличение продолжительности жизни прежде всего обусловлено снижением смертности в детском и молодом возрасте, а также при родах и от инфекционных заболеваний. В то же время в странах с высоким уровнем дохода причина иная – снижение смертности среди пожилых людей, что во многом связано с деятельностью гериатрической службы. Не случайно в проекте «Старшее поколение» предусмотрено создание к 2024 г. современной инфраструктуры гериатрической службы, включающей

1524 гериатрических кабинета, 1965 врачей-гериатров, 6615 гериатрических коек, 68 гериатрических центров.

Сегодня врачи-гериатры настаивают на том, что пожилой человек не должен иметь хронических заболеваний. Их наличие рассматривается как патология, а не как инволютивное развитие организма. Интерес гериатрической медицины представляет не патологический процесс, а функциональный дефицит, специфический риск (падения, мальнутриция и проч.), потеря автономности у пациентов старше 60 лет. Осматривая больного, врач-гериатр проводит комплексную гериатрическую оценку, включающую помимо медицинского когнитивный домен, возможности физического функционирования и социальность.

Гериатрическая ревматология (геранторевматология) – новый тренд субспециалитета ревматологической службы. По сути гериатрическая ревматология в ближайшем будущем должна стать отдельной узкой специальностью. В рамках гериатрической ревматологии возникает ряд фундаментальных вопросов, например:

✓ могут ли ревматологические болезни быть моделью раннего старения;

- ✓ по каким принципиальным отличиям можно распознать функциональный дефицит, обусловленный ревматической патологией, и функциональный дефицит, связанный со старением;
- ✓ какое место в ревматологии занимает эйджизм;
- ✓ каковы модели и прогнозы старения больных с коллагенозами;
- ✓ какие особенности присущи гериатрической помощи?

Сегодня необходимость соединения ревматологии и гериатрии не вызывает сомнений. При этом большая ревматология в гериатрии сталкивается с такими проблемами, как безопасность и эффективность биологической терапии у пациентов старших возрастных групп, перекрестные аутоиммунные реакции, оценка реабилитационного потенциала и модели реабилитационной помощи, психосоциальная адаптация, возможность применения цель-ориентированного подхода. По мнению докладчика, уже достигнут симбиоз ревматологии и гериатрии в отношении самого распространенного костно-мышечного заболевания – остеоартрита. Остеоартрит у пациентов старшего возраста сочетается с рядом гериатрических синдромов – высокой интенсивностью боли, нарушением мобильности, падениями, саркопенией, старческой астенией. По оценкам экспертов, старческая астения – закономерный исход остеоартрита при



VIII Съезд ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы»

неадекватном лечении. Сочетание остеоартрита со старческой астенией повышает риск летального исхода в три раза по сравнению со старческой астенией без остеоартрита.

С возрастом изменение минеральной плотности костной ткани при наличии факторов риска может привести к развитию остеопороза и связанных с ним остеопоротических переломов, высокому уровню летальности после переломов по мере старения. В настоящее время перелом проксимального отдела бедра остается одной из самых актуальных проблем у пожилых пациентов. Остеопороз серебряного возраста обусловлен увеличением риска потери автономности, снижением функционального статуса, развитием гериатрических синдромов. Всех больных старше 80 лет, перенесших остеопоротический перелом, рекомендуется рассматривать как пациентов со старческой астенией. В связи

с этим в рамках реализации проекта «Старшее поколение» предполагается создать систему раннего хирургического вмешательства (в течение 48 часов) при любом переломе шейки бедра, чтобы дать пациентам старшего возраста шанс на продолжение жизни.

Комплексная оценка распространенности гериатрических синдромов, осуществленная в рамках эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, продемонстрировала, что самым распространенным гериатрическим синдромом является хроническая боль. Совокупность накопленных данных позволила сформировать новую модель хрупкости, которая связана не только со старческой астенией, но и с локомотивным синдромом, обусловленным патологией опорно-двигательного аппарата, болью и кинезиофобией. Суть локомотивного синдрома состоит в том, что костно-мышечные заболевания наряду с динапенией и сар-

копенией у пожилых пациентов формируют иную клиническую картину: нарастающая слабость, отсутствие сил, настроения, страх движения, низкая активность. Эти симптомы сопровождаются хронической болью, падениями, переломами, длительной иммобилизацией. Не случайно сегодня внимание мирового медицинского сообщества приковано к локомотивному синдрому. «Считается, что скрининг этого синдрома следует начинать в 40 лет, чтобы в 80 лет не было драматично поздно», – констатировал профессор А.В. Наумов.

Чтобы достигнуть основной цели лечения в виде увеличения мобильности, необходимо осуществлять коррекцию гериатрических синдромов, профилактику падений и переломов, страха движения, способствовать разрешению социальных проблем, проводить терапию болевого синдрома и профилактику его обострений.

Остеопороз, падения и переломы в клинической практике

По данным, представленным Натальей Владимировной ТОРОПЦОВОЙ, д.м.н., заведующей лабораторией остеопороза Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, в России 34% женщин и 27% мужчин в возрасте старше 50 лет страдают остеопорозом. С возрастом его частота увеличивается: заболевание регистрируется у 40% граждан старше 75 лет. У больных ревматологического профиля распространенность остеопороза составляет 25–59%. При этом пик заболеваемости приходится на возраст 60 лет и старше. С учетом увеличения продолжительности жизни к 2035 г. в нашей стране около 50 млн граждан старше 50 лет будут страдать остеопорозом и остеопенией.

Основные клинические проявления остеопороза – его осложнения в виде переломов при

минимальной травме или спонтанные переломы. По оценкам, к 2035 г. количество основных случаев остеопоротических переломов у лиц старше 50 лет увеличится на 25%, проксимального отдела бедра – на 43% у женщин и на 36% у мужчин. Следовательно, перелом проксимального отдела бедра будет происходить каждые три минуты. Между тем исходы перелома проксимального отдела бедра весьма пессимистичны: при консервативном лечении летальность в течение шести месяцев достигает 36%, при оперативном – 6,7%. Прикованными к постели остаются около 32% пролеченных больных. Только 11% пациентов после консервативного лечения и 25% после оперативного полностью восстанавливаются.

Наряду со снижением прочности кости еще одной причиной переломов являются падения. Падения в анамнезе имеют почти 33% гра-

ждан в возрасте 65 лет и старше. При этом 50% из них падают более одного раза в год. Смертность, связанная с падениями, увеличивается с возрастом: если в 65 лет она составляет 50 случаев на 100 тыс. человек, то в 85 лет – свыше 5000 случаев на 100 тыс. населения. Частота падений у лиц с ревматическими заболеваниями колеблется от 12 до 35% в год. Факторами риска падений являются возраст, активность заболевания, число сопутствующих заболеваний, количество принимаемых лекарственных препаратов, снижение силы мышц доминантной руки, саркопения.

Саркопения – состояние, характеризующееся генерализованным и прогрессирующим снижением силы мышц и массы мышечной ткани, приводящее к повышению риска падений, переломов и смерти, ограничению повседневной жизнедеятельности и ухудшению качества жизни. Остеопороз и саркопения относятся к возраст-зависимым заболеваниям. После 40 лет



потеря мышечной ткани каждые десять лет составляет 8%, после 70 лет – порядка 15% на каждое десятилетие жизни. В основе развития саркопении и остеопороза у пациентов с ревматическими заболеваниями лежат схожие факторы риска: возраст, низкий индекс массы тела, гормональные нарушения, недостаточное питание, гиповитаминоз витамина D, курение, длительность и активность ревматических заболеваний, прием глюкокортикостероидов, низкая физическая активность. Безусловно, остеопороз, саркопения и ревматоидный артрит – три взаимосвязанных состояния, причем остеопороз и саркопения могут быть как сопутствующими заболеваниями, так и осложнениями ревматоидного артрита. Установлено, что у больных ревматоидным артритом на фоне саркопении десятилетняя вероятность остеопоротических переломов, в том числе проксимального отдела бедренной кости, достоверно выше, чем в отсутствие саркопении. Как известно, целью национального проекта «Демография» яв-

ляется увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет и продолжительности жизни до 78 лет. В связи с этим главной задачей проекта «Старшее поколение», входящего в структуру национального проекта «Демография», считается разработка и реализация программы системной поддержки повышения качества жизни граждан старшего поколения, направленной на профилактику падений и переломов у лиц пожилого возраста. Планом реализации федерального проекта в субъектах РФ предусмотрено внедрение комплекса мер в три этапа. В 2021 г. в семи пилотных регионах стартовал первый этап. В настоящее время разработан алгоритм скрининга риска падений и переломов с маршрутизацией пациентов 65 лет и старше, предусматривающий при высоком/среднем риске переломов консультацию гериатра, эндокринолога и ревматолога с последующим направлением пациента на денситометрию и назначением при необходимости антиостеопоротического лечения. Если у пациента с высоким

риском переломов нет других показаний для наблюдения врачом-ревматологом, достаточно наблюдения врача общей практики или участкового терапевта, который мониторирует эффективность/безопасность антиостеопоротической терапии и при необходимости направляет на консультацию к ревматологу. Безусловно, страдающие ревматическими заболеваниями должны наблюдаться у врачей-ревматологов.

Кроме того, разработана схема маршрутизации пациентов с целью профилактики повторных переломов, предусматривающая обеспечение обследования в срок, не превышающий трех месяцев после перелома, с рекомендуемым повторным наблюдением через 3–6 месяцев для оценки эффективности лечения и 12–18 месяцев для денситометрического контроля. Завершая выступление, Н.В. Торопцова подчеркнула, что роль ревматолога в ходе реализации комплекса мер заключается в выявлении и ведении больных ревматическими заболеваниями с высоким риском падений и переломов. ☺



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

Реклама

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

10
лет

РЕКОНСТРУКЦИЯ ФОРМЫ УПРАВЛЕНИЕ ВРЕМЕНЕМ

12-14 декабря 2021
Центр международной торговли

ЮБИЛЕЙНЫЙ X Национальный конгресс с международным участием ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ, ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И КОСМЕТОЛОГИЯ

16 Реклама

Участие в мероприятии
БЕСПЛАТНОЕ!

Конгресс-оператор:
Ассоциация «Междисциплинарный Медицинский Альянс»
Телефон: +7 (495) 174-70-07
Электронная почта: plastsur@mdma.msk.ru

plastsur.ru



Современные возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний

В рамках VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы» 29 мая 2021 г. состоялось тематическое заседание, посвященное современным возможностям фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Известно, что в основе патогенеза системных хронических иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка, синдром Шегрена, системная склеродермия, ревматоидный артрит, лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям. Это приводит к развитию воспаления и необратимым органным повреждениям.

Заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Андрей Евгеньевич КАРАТЕЕВ сфокусировал свое выступление на возможностях и особенностях ведения пациентов с умеренной и низкой активностью ревматоидного артрита. Применяемый в настоящее время персонализированный подход к лечению подразумевает не только достижение ремиссии или низкой активности патологии, но и максимальное повышение качества жизни больных. При этом принципиальное значение имеет эффективный контроль боли. Согласно определению экспертов Европейской антиревматической лиги, боль – преобладающий симптом при воспалительном артрите и остеоартрите. В настоящее время установлены различные клинические фенотипы боли, а также зависимость

характера боли от генетики, индивидуальных особенностей пациентов, социальных факторов, эффективности терапии и приверженности лечению.

Формирование болевого синдрома представляет собой многокомпонентный процесс.

Хронизации боли при ревматических заболеваниях способствуют снижение устойчивости к механическому стрессу, нарушение биомеханики, поражение соматосенсорной системы.

Применение симптоматических средств при умеренной боли предотвращает хронизацию процесса, снижает активность ревматоидного артрита.

Особое место среди симптоматических средств отводится нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Они влияют на периферический и центральный механизмы ноцицепции, неоангиогенез и неофиброгенез, а также на воспаление.

При спондилоартритах НПВП применяют как патогенетическое

средство, замедляющее прогрессирование заболевания. При остеоартрите, неспецифической боли в спине и ревматоидном артрите – как симптоматическое анальгетическое средство.

Выбор НПВП для лечения боли должен основываться на оценке клинической ситуации, а также особенностей пациента.

По словам А.Е. Каратеева, среди современных НПВП особо следует выделить ацеклофенак. Данный препарат уже давно используется для контроля боли при ревматических заболеваниях.

Механизм действия ацеклофенака направлен на ингибирование синтеза простагландина, снижение экспрессии циклооксигеназы 2, усиление синтеза протеогликанов, подавление апоптоза. Противовоспалительный эффект прежде всего связан со снижением синтеза интерлейкина (ИЛ) 1, фактора некроза опухоли α и активности металлопротеиназ.

Применение ацеклофенака при ревматоидном артрите способ-



VIII Съезд ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы»

ствует снижению выраженности боли и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов. Кроме того, препарат характеризуется приемлемой безопасностью и переносимостью. Так, наряду с минимальным повреждающим воздействием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта он характеризуется низким сердечно-сосудистым риском.

В российском наблюдательном исследовании АЭЛИТА подтверждены эффективность в отношении купирования болевого синдрома и хорошая переносимость ацеклофенака у пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева и хронической болью в спине. Регулярный прием ацеклофенака позволил не только контролировать боль, но и улучшить общее самочувствие пациентов.

Галина Викторовна ЛУКИНА, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, руководитель Московского городского ревматологического центра, рассказала о преимуществах ранней терапии ревматоидного артрита, возможностях и преимуществах ингибиторов янус-киназ (janus kinases – JAK). На сегодняшний день при ревматоидном артрите доказана эффективность стратегии treat-to-target (лечение до достижения цели), которая включает раннюю диагностику ревматоидного артрита и раннее назначение активной, тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, целью которой является максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности заболевания.

В обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги 2019 г. указано, что при неэффективности стандартной базисной терапии ревматоидного артрита у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза можно применять генно-инже-

нерные биологические препараты (ГИБП) или ингибиторы JAK. Задержка перевода пациентов с базисных противовоспалительных препаратов на ГИБП или ингибиторы JAK не только ухудшает состояние и прогноз, но и сопряжена с увеличением расходов здравоохранения. Проведение своевременной и эффективной терапии, напротив, обеспечивает лучший прогноз заболевания. Доказано, что достижение низкого уровня активности ревматоидного артрита к третьему месяцу терапии может определить благоприятный долгосрочный прогноз. Быстрое достижение ремиссии ревматоидного артрита ассоциируется с длительным сохранением трудоспособности и снижением количества случаев выхода на пенсию по инвалидности.

Изучение механизмов патогенеза ревматоидного артрита способствовало появлению новых классов лекарственных средств, в том числе ингибиторов JAK. Семейство янус-киназ (JAK-1, JAK-2, JAK-3, тирозинкиназа 2) играет ключевую роль в опосредованном цитокинами преобразовании внутриклеточных сигналов. Блокада JAK приводит к существенному подавлению ряда провоспалительных иммунных реакций.

В настоящее время в арсенале ревматологов представлены такие ингибиторы JAK, как тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

В отличие от классических ГИБП ингибиторы JAK характеризуются коротким периодом полувыведения. Это важно при планировании хирургических вмешательств и необходимости быстрой отмены терапии в случае развития нежелательных явлений. Дополнительными преимуществами ингибиторов JAK являются отсутствие иммуногенности, особые условия хранения и пероральный прием.

Установлено, что ингибиторы JAK способствуют быстрому уменьшению боли у пациентов с ревма-

тоидным артритом. В частности, на фоне применения упадацитиниба значимое снижение боли отмечалось уже со второй недели. Упадацитиниб также продемонстрировал более высокий уровень в частоте достижения и длительности клинической ремиссии, чем адалимумаб.

По данным некоторых авторов, при непереносимости базисных противовоспалительных препаратов или полипрагмазии возможно назначение упадацитиниба в виде монотерапии без потери эффективности. Так, терапия упадацитинибом как в комбинации с метотрексатом, так и в монотерапии ассоциировалась с замедлением рентгенологического прогрессирования поражения суставов.

В заключение профессор Г.В. Лукина подчеркнула, что у пациентов с ревматоидным артритом необходимо своевременно проводить модификацию терапии.

Продолжила дискуссию о новых возможностях фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний Наталья Васильевна НЕКРАСОВА, главный внештатный специалист по дерматогенерологии и косметологии Минздрава Калининградской области, заместитель главного врача по лечебной работе Центра специализированных видов медицинской помощи Калининградской области, заслуженный врач РФ.

Выступающая отметила, что поиску эффективных методов терапии псориаза и псориатического артрита посвящено немало работ. Одна из причин этого – недостаточная эффективность небиологической терапии. Установлено, что почти 90% пациентов с псориазом и псориатическим артритом не достигают ремиссии на ее фоне и недовольны своим состоянием.

На сегодняшний день появилась возможность использовать при псориазе и псориатическом артрите ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб. Как известно, путь ИЛ-23 – Т-хелпер 17-го типа является ключевым в патогенезе псориаза.



Показаниями к раннему назначению ГИБП являются тяжелое течение псориаза, значительное снижение качества жизни пациентов, торпидное течение псориаза, ухудшение в течение трех месяцев на 50% после любой системной терапии, прогрессирующий псориатический артрит, псориаз волосистой части головы, ладоней и подошв, поражение ногтей, наличие коморбидной патологии (метаболического синдрома, депрессии, увеита, воспалительных заболеваний кишечника), а также неэффективность, непереносимость и противопоказания для проведения системной базисной противовоспалительной терапии.

Перед началом лечения ГИБП необходимо обследовать пациентов для исключения латентного или активного туберкулеза (рентгенография легких, диаскинтест, консультация фтизиатра). Кроме того, показаны общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также анализ крови на различные инфекции (гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию). У женщин также проводят тест на беременность.

Далее Н.В. Некрасова представила разбор клинических случаев применения ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, псориатическим спондилоартритом. Так, терапия гуселькумабом оказывала положительное воздействие на кожные проявления псориаза, энтезит, дактилит и артрит. У получавших гуселькумаб не было отмечено случаев активации туберкулеза, развития оппортунистических инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний и других нежелательных эффектов. По словам докладчика, удобный режим дозирования и низкие показатели иммуногенности позволяют существенно повысить эффективность и переносимость лечения.

Проблеме коморбидной патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями и роли ингибиторов JAK в улучшении исходов посвятила свое выступление Татьяна Михайловна ЧЕРНЫХ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

В основе гетерогенной группы иммуновоспалительных заболеваний лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды.

При иммуновоспалительных заболеваниях отмечается системная воспалительная реакция и высокая частота коморбидной патологии.

Так, в ходе международного исследования COMORA у пациентов с ревматоидным артритом выделено шесть основных групп коморбидности: болезни системы кровообращения, новообразования различной этиологии, инфекции, гастроинтестинальная патология, заболевания легких и психические расстройства, в первую очередь депрессия.

Наличие коморбидной патологии значительно влияет на продолжительность и качество жизни больных.

Появление новых классов препаратов расширяет возможности лечения иммуновоспалительных заболеваний, способствует формированию комплексного подхода к ведению пациентов.

Последние данные свидетельствуют, что препарат упадацитиниб из группы ингибиторов JAK снижает риск развития коморбидных состояний у пациентов с ревматоидным артритом. На сегодняшний день достижение ремиссии ревматоидного артрита ассоциируется с различными показателями,

в частности с уменьшением частоты ортопедических операций и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании SELECT продемонстрировано, что по частоте развития сердечно-сосудистых заболеваний упадацитиниб сопоставим с метотрексатом и адалимумабом.

Кроме того, проведена оценка эффекта упадацитиниба на уровень липопротеинов в крови. Известно, что ингибиторы JAK дозозависимо влияют на уровень общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности. Однако на фоне применения упадацитиниба соотношение «липопротеины низкой плотности/липопротеины высокой плотности» оставалось стабильным.

У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск венозных тромбоэмболий. Последний напрямую связывают с активностью воспалительного процесса. «Упадацитиниб ассоциируется со снижением частоты случаев венозных тромбоэмболий», – подчеркнула профессор Т.М. Черных.

Бактериальные, грибковые и вирусные инфекции чаще встречаются при более активном и тяжелом течении ревматоидного артрита. В исследованиях последних лет показано, что на фоне терапии упадацитинибом риск развития инфекций не увеличивался.

Достижение ремиссии ревматоидного артрита также способствует снижению риска злокачественных новообразований и развития остеопороза.

Подводя итог, участники заседания отметили, что в ведении пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями важную роль играет мультидисциплинарный подход. Применение в лечении ревматических заболеваний современных методов фармакотерапии с доказанной эффективностью и безопасностью позволяет достичь контроля патологии и значительно повысить качество жизни больных. ☺

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы безопасности

Пристальный интерес к проблемам остеоартрита и подагрического артрита обусловлен высокой распространенностью этих форм суставной патологии и высоким уровнем коморбидности. Рассмотрению современных алгоритмов ведения пациентов с остеоартритом и коморбидными состояниями, а также возможностей симптоматической терапии подагры было посвящено секционное заседание «Современные проблемы симптоматической терапии ревматических заболеваний», состоявшееся в рамках VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы».

Остеоартрит (ОА) – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Патогенетические события, развивающиеся в суставах при ОА, включают воспаление, метаболические нарушения в хондроцитах и остеоцитах, синовит, апоптоз хондроцитов с последующей деструкцией субхондральной области, что увеличивает воспаление и деструкцию хрящевой ткани. Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения специализированной помощи Научно-исследовательского института (НИИ) ревматологии им. В.А. Насоновой, сфокусировала свое выступление на новых возможностях ведения коморбидных пациентов с ОА.

Как известно, целью терапии является купирование болевого синдрома и воспаления, предупреждение прогрессирования заболевания. Между тем наличие коморбидных состояний существенно ограничивает возможности применения основных классов препаратов при ОА. Именно коморбидностью обусловлена сложность ведения пациентов с ОА, большинство из которых лица старшего возраста.

По данным исследований, качество жизни в зависимости от числа коморбидных состояний снижается как минимум на 20%. При этом увеличивается потребность в обезболивающих препаратах. Согласно российским данным, наиболее частыми коморбидными состояниями при ОА являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, гастрит/гастродуоденит. Указанные состояния наряду с высоким индексом массы тела увеличивают не только риск прогрессирования собственно ОА, но и риск хронической боли при ОА. В свою очередь хроническая боль негативно отражается на течении сопутствующих заболеваний и снижает качество жизни больных ОА. Таким образом, пациенты с ОА, зачастую имеющие не одно коморбидное состояние, нуждаются в длительном лечении для купирования боли, воспаления и предотвращения прогрессирования заболевания.

В соответствии с европейскими рекомендациями ESCO 2016 и 2019 гг., нашедшими отражение в консенсусе российских экспертов, препаратами первой линии терапии признаны симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (SYSADOA), прежде

всего хондроитина и глюкозамина сульфат. Исследования механизмов действия этих препаратов свидетельствуют об их способности влиять на различные звенья патогенеза ОА, замедлять прогрессирование заболевания. Современные препараты хондроитина сульфата отличаются хорошей переносимостью и могут назначаться коморбидным больным ОА.

Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ, к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, выступая с докладом «Симптоматическая терапия подагры в XXI в.: из прошлого в будущее», сделал краткий экскурс в историю вопроса. По его словам, первое упоминание о подагре относится к 2640 г. до н.э. Уже тогда египтяне определяли подагру как отдельное заболевание. При боли в суставах они использовали мазь, содержащую жир, масляный костный мозг, камедь, мед в качестве основы. К этому добавлялись мука, натрон, лук, ладан, тмин, лен. Диагноз и лечение подагры были также описаны в папирусе Эберса (Ebers Papyrus), датированном 1500 г. до н.э. В нем упоминается о лекарственном средстве, идентичном колхицину (*Colchicum autumnale*), именуемом сегодня безвременни-



VIII Съезд ревматологов России с международным участием «Ревматология-2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы»

ком осенним. Со времен Гипократа безвременник использовали в качестве яда (в высоких количествах), слабительного (в низких дозах) и средства для лечения подagra (в очень низких дозах). Ренессанс наступил в начале XX в., когда бессмертник в форме настойки начали применять в медицине для лечения острого приступа подагры. Как известно, колхицин взаимодействует с микротрубочками, которые служат основой цитоскелета клетки и влияют на процессы митоза, внутриклеточного переноса органелл и везикул. Колхицин связывается с белком тубулином, изменяет его конформацию, создавая димер тубулин-колхицин на конце микротрубочки, предотвращающий ее дальнейший рост. Однако точный механизм, с помощью которого вызванная колхицином дестабилизация микротрубочки приводит к изменению функции клетки, неясен.

Установлено, что колхицин блокирует экспрессию ядерного фактора NF- κ B, а также экспрессию L-селектина на нейтрофилах, подавляет активацию NLRP3, снижает количество рецепторов фактора некроза опухоли α на поверхности макрофагов, нарушает распределение молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и эндотелиальных клеток, препятствует дегрануляции тучных клеток, повышает уровень тканевого фактора роста β -1. Не случайно колхицин включен в рекомендации Французской ассоциации ревматологов 2020 г. по лечению приступов артрита в качестве первой линии терапии (желательно в течение первых 12 часов) в минимальной дозе. Кроме того, колхицин, как хорошо изученное лекарственное средство, рекомендован к использованию в суточной дозе 0,5–1 мг в целях профилактики приступов артрита, спровоцированных началом урат-снижающей терапии.

Установлено, что старение населения закономерно связано с увеличением сопутствующей патологии. Согласно данным Всемирной орга-

низации здравоохранения, отмечается неуклонный рост числа лиц старше 60 лет. К 2100 г. их будет насчитываться свыше 3 млрд. По прогнозу экспертов, в России средняя продолжительность жизни к 2035 г. достигнет 78,9 года. Такие данные представила Елена Александровна ТАСКИНА, к.м.н., врач-ревматолог 1-го ревматологического отделения НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, чье выступление было посвящено терапии ОА при мультиморбидности.

У больных старше 60 лет имеют место от двух до семи сопутствующих заболеваний, в подавляющем большинстве случаев ОА в комбинации с артериальной гипертензией или артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Согласно опубликованному в 2020 г. систематическому обзору и метаанализу 42 исследований, коэффициент риска развития мультиморбидности при ОА в 1,2 раза выше, чем в его отсутствие. При этом увеличивается риск развития язвенной болезни желудка (в 2,4 раза), депрессии (1,94), боли в спине (1,96), артериальной гипертензии (1,76), метаболического синдрома (1,6), острого нарушения мозгового кровообращения (1,52), хронической обструктивной болезни легких/бронхиальной астмы (1,45), ишемической болезни сердца (1,27), сахарного диабета (1,17 раза). Как показывает рутинная практика, полипрагмазия негативно влияет на эффективность лечения пациентов с ОА и мультиморбидностью. В связи с этим возникает вопрос о необходимости депрескрибинга (deprescribing), то есть снижения лекарственной нагрузки, сохранения и улучшения качества жизни пациентов. Поэтому специалистам следует обдуманно подходить к назначению лекарственных средств, делая выбор в пользу препаратов с наиболее удачным соотношением «эффективность – безопасность».

Во втором выступлении Е.А. Таскина проанализировала возможность применения диацереина при мета-

болическом фенотипе ОА. С расширением знаний о гетерогенности ОА появилась возможность дифференцировать его фенотипы в соответствии с установленными факторами риска его развития с целью осуществления персонализированного подхода к лечению больных ОА. Особый акцент сделан на метаболическом фенотипе, поскольку все его компоненты ухудшают течение ОА. По оценкам, в российской популяции метаболический синдром отмечается у 50% мужчин и 60% женщин в возрасте 55–64 лет. У пациентов с ОА в два раза выше риск развития метаболического синдрома. Согласно метаанализу пяти когортных исследований, у пациентов с метаболическим синдромом на 20% выше риск тотального эндопротезирования коленных суставов.

Таким образом, лечение метаболического фенотипа ОА предусматривает помимо прочего воздействие на все компоненты метаболического синдрома с целью предупреждения прогрессирования заболевания. При назначении терапии коморбидным больным ОА оптимальным считается препарат с плеiotропным и структурно-модифицирующим эффектами, выраженным последствием, хорошим профилем безопасности, препарат, купирующий боль и улучшающий функцию суставов, способный снижать массу тела, уровень глюкозы натощак, улучшать течение неалкогольного стеатогепатита. «Все эти механизмы могут быть обусловлены подавлением выработки многих провоспалительных цитокинов», – уточнила Е.А. Таскина в заключение.

Последовавшая за выступлением экспертов дискуссия продемонстрировала заинтересованность участников заседания в решении затронутых в ходе его работы проблем. Большинство участников мероприятия высказались за необходимость персонализированного подхода к выбору терапии коморбидных больных ОА и подагрой с учетом соотношения «эффективность – безопасность». ☺



Подагра в практике ревматолога

Рассмотрению актуальных подходов к лечению пациентов с подагрой был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках V Международного конгресса Ассоциации ревматологов (Москва, 18 сентября 2021 г.). Особый акцент был сделан на способности уратснижающей терапии фебуксостатом достигать и удерживать целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, предотвращая формирование кристаллов уратов и стимулируя растворение уже имеющихся, что особенно актуально у пациентов с хронической тофусной подагрой.



О.В. Желябина

Подагра относится к наиболее распространенному типу воспалительного артрита, при котором кристаллы моноурата натрия осаждаются в суставах и мягких тканях, вызывая воспалительную реакцию. Как отметила Ольга Владимировна ЖЕЛЯБИНА, научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), подагра ассоциируется с двукратным увеличением риска развития терминальной стадии почечной недостаточности, трехкратным – сахарного диабета, 20-кратным – заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом почти у половины пациентов течение подагры не контролируется¹.

Еще каких-то 15 млн лет назад фермент уриказы растворял мочевую кислоту (МК) до водной основы (аллантаина), и она выводилась

Что делать, когда хирург видит кристаллы

из организма. Однако в процессе эволюции вследствие редукции уриказы из-за мутации в кодоне 33 экзона 2 случился так называемый уриказный нокаут. Именно тогда уриказа была утрачена для выработки собственного аскорбата, мочевая кислота перестала растворяться до водной основы. Предполагается, что это способствовало повышению уровня глюкозы в организме (умственные способности, выносливость), липидов (теплообмен, питание), катехоламинов и давления (прямохождение).

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового метаболизма. Основным источником пуринов считается ДНК. Мочевая кислота образуется преимущественно в печени. Две трети выводится почками, одна треть – через кишечник.

Мочевая кислота представляет собой слабую кислоту, которая циркулирует в виде урат-аниона в физиологических условиях. В физиологических концентрациях это мощнейший антиоксидант. Повышенное содержание мочевой кислоты, или гиперурикемия, считается важным фактором риска развития подагры. Установлено, что МК соединяется с ионами натрия, образуя кристаллы. Помимо МК на формирование кристаллов

влияют температура, pH, механический стресс, компоненты хряща, а также другие синовиальные и сывороточные факторы¹. Даже голодание может вносить свою лепту в повышение риска образования кристаллов. Из-за нехватки питательных веществ организм начинает использовать собственную мышечную массу, при разрушении которой выделяется мочевая кислота и, кристаллизуясь, вызывает острый приступ подагры.

Зачастую имеют место сразу несколько факторов риска развития подагры, что, в частности, может затруднять оценку потенциальных преимуществ и рисков хирургического вмешательства. Так, в послеоперационном периоде нередко отмечаются плохое заживление ран и обострение артрита. В исследовании Н. Jeong и соавт. у 31 пациента из 70 зафиксировано обострение подагры после операции². Исследователи сделали вывод о необходимости адекватного контроля уровня мочевой кислоты перед операцией и профилактического назначения противовоспалительных препаратов для предотвращения послеоперационного обострения.

Главным критерием выбора противовоспалительного препарата для купирования острого приступа подагрического артрита является

¹ Martillo M.A., Nazzari L., Crittenden D.B. The crystallization of monosodium urate // Curr. Rheumatol. Rep. 2014. Vol. 16. № 2. P. 400.

² Jeong H., Jeon C.H. Clinical characteristics and risk factors for gout flare during the postsurgical period // Adv. Rheumatol. 2019. Vol. 59. № 1. P. 31.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

ся быстрый и выраженный обезболивающий эффект. Нимесулид зарекомендовал себя как весьма действенное средство, эффективность которого при купировании острого приступа подагры превышала эффективность диклофенака натрия. Монотерапия нимесулидом (Нимесилом) в дозе 200 мг/сут обеспечивала эффективное и быстрое лечение подагры, хорошо переносилась и была безопасной. При этом гранулированный нимесулид имел преимущество перед таблетированным³.

Известно, что нимесулид оказывает многофакторное воздействие. Особенно важно, что препарат способен ингибировать агрегацию и миграцию нейтрофилов и подавлять выработку медиаторов воспаления⁴.

В исследованиях нимесулид показал себя эффективным, быстродействующим и хорошо переносимым пероральным противовоспалительным препаратом с отчетливой анальгетической активностью, в том числе после ортопедических операций⁵.

Необходимо отметить, что до появления эффективной медикаментозной терапии преимущественно проводилось оперативное вмешательство. Зачастую операции рекомендовали в косметических целях или для удаления больших отложений моноурата натрия. Гиппократ, например, описывал облегчение сильной подагрической боли путем сжигания тофусов неочищенным льном. Несколькими веками спустя Паре хирургическим путем вскрывал тофусы, а затем натурал их гермодактилусом (кол-

хицином). Со временем пришло понимание, что подагра является результатом длительной гиперурикемии и что лекарства, которые снижают уровень мочевой кислоты, могут быть эффективной опцией.

По словам О.В. Желябиной, найти, что отрезать у пациента с подагрой, можно всегда, поскольку у 18–35% имеет место тофусная форма, а тофусы располагаются и в мягких тканях, и в костной.

Показания к хирургическому вмешательству при лечении тофусной подагры были описаны еще в 60-х гг. прошлого века I. Straube и соавт. Среди них указаны восстановление движения и стабилизация сустава, контроль дренажа и инфекции, уменьшение боли, декомпрессия нерва, косметическая реставрация, снижение общего количества уратов в организме.

В перечне современных показаний для хирургического удаления тофусов уже отсутствуют четкие метаболические показания (снижение общего количества уратов в организме), поскольку механическое удаление тофусов не приводит к существенному снижению общей нагрузки организма уратами⁶. В настоящее время возможность хирургического лечения рассматривается:

- при рефрактерном течении заболевания, несмотря на медикаментозную терапию;
- образовании свищей;
- плохо контролируемой боли, связанной с тофусом;
- сдавлении или защемлении нерва с развитием соответствующей неврологической симптоматики

(при поражении позвоночника, карпального канала и т.д.);

- неконтролируемой или рецидивирующей инфекции;
- значительных изъязвлениях кожи;
- функциональных нарушениях, которые препятствуют выполнению повседневной деятельности, возможности носить одежду и обувь.

Следует отметить, что при подагре в развитие воспалительного процесса существенный вклад вносит внеклеточная форма ксантиноксидоредуктазы. Нивелировать вызванное ксантиноксидазой воспаление способна терапия ингибиторами ксантиноксидазы.

На сегодняшний день снижение уровня уратов в сыворотке и, следовательно, в синовиальной жидкости остается единственным доступным средством предотвращения образования кристаллов моноурата натрия.

Адекватная уратснижающая терапия приводит к стойкому достижению целевого уровня мочевой кислоты. Установлено, что через два года применения селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата приступы подагрического артрита отмечались только у 5% пациентов, через четыре с половиной года – ни у одного больного⁷.

Правильно подобранная уратснижающая терапия позволяет радикально изменить прогноз даже в тяжелых случаях, что подтверждается зарубежным и отечественным клиническим опытом^{8,9}.

В качестве иллюстрации О.В. Желябина привела пример успешной терапии фебуксостатом паци-

³ Barskova V.G., Iakunina I.A., Nasonova V.A. Nimesil treatment of gouty arthritis // Ter. Arkh. 2003. Vol. 75. № 5. P. 60–64.

⁴ Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.

⁵ Joshi S., Shetty Y., Panchal R. et al. An observational study to evaluate the prescription pattern of analgesics used in the perioperative period in a tertiary care hospital // Perspect. Clin. Res. 2021. Vol. 12. № 3. P. 165–170.

⁶ Kasper I.R., Juriga M.D., Giurini J.M., Shmerling R.H. Treatment of tophaceous gout: when medication is not enough // Semin. Arthritis Rheum. 2016. Vol. 45. № 6. P. 669–674.

⁷ Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study // Rheumatology (Oxford). 2009. Vol. 48. № 2. P. 188–194.

⁸ Neogi T. Clinical practice. Gout // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 5. P. 443–452.

⁹ Chatterjee S., Ilaslan H. Painful knee locking caused by gouty tophi successfully treated with allopurinol // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008. Vol. 4. № 12. P. 675–679.



ента с тофусной формой подагры. Прием фебуксостата в дозе 120 мг/сут в течение пяти лет способствовал постепенному регрессу всех тофусных образований.

Таким образом, основные принципы терапии подагры включают адекватную уратснижающую терапию, профилактику и купирование приступов. Хирургическое лечение демонстрирует довольно ограниченные возможности.

Оно проводится с целью улучшения/восстановления функции суставов и только после подбора уратснижающей и профилактической терапии. Если ответ на уратснижающую терапию хороший (тофусы рассасываются, функции восстанавливаются), от хирургического лечения желательнее отказаться.

Завершая выступление, О.В. Желябина сформулировала несколько

рекомендаций для ортопедов. Во-первых, перед операцией у пациентов нужно осуществлять контроль уровня МК. Во-вторых, при серьезных показаниях к хирургическому вмешательству необходимо назначать профилактическую противовоспалительную терапию и при развитии приступа купировать его правильно. В-третьих, следует отправить пациента на консультацию к ревматологу.



К.м.н. М.Е. Елисеева

Согласно утвержденному порядку, первичная врачебная медико-санитарная помощь при подагре оказывается участковым врачом-терапевтом или врачом общей практики (семейным врачом). Между тем, по словам Марии Евгеньевны ЕЛИСЕЕВОЙ, к.м.н., научного сотрудника кафедры гематологии и гериатрии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, применяемые принципы лечения подагры не соответствуют клиническим рекомендациям, что значительно снижает его результативность, а также приверженность пациентов терапии¹⁰.

Ретроспективный анализ двух обширных баз данных США (n = 1 167 747) показал, что обычно подагру кодируют терапевты, врачи общей практики, семейной

Купирование острого приступа подагры: что должен знать каждый

и неотложной медицины¹¹. К ревматологам пациенты обращаются крайне редко. Ревматологи кодируют хронические формы подагры и неконтролируемую подагру (не менее трех первичных визитов с диагнозом «подагра» в течение года и трех исследований уровня МК в крови). Ревматологи чаще назначают исследование МК, независимо от типа подагры, и чаще выписывают уратснижающие препараты. Лечащиеся у ревматологов реже обращаются за неотложной помощью. Авторы работы сделали вывод, что более частое направление к ревматологам и приверженность рекомендациям могут улучшить результаты лечения у пациентов с подагрой. Установлено, что более 90% больных подагрой впервые обращаются к врачу во время приступа острого артрита.

Как помочь пациенту?

Существуют общие принципы лечения обострения. Акцент делается на раннем назначении лечения, предпочтительно в первые часы, чтобы как можно быстрее купировать симптомы. Отсутствие симптомов в течение двух-трех дней служит основанием для прекращения терапии. В первые ме-

сяцы лечения для профилактики обострений показаны противовоспалительные препараты в низких дозах. Во время приступа уратснижающая терапия не прекращается. Наличие тофусов является прямым показанием для длительной уратснижающей терапии. Одновременно проводится лечение имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний.

Для противовоспалительной терапии подагрического артрита используются три группы препаратов: глюкокортикоиды (ГК), колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП имеют преимущества перед двумя другими классами препаратов в виде более высокой эффективности, доступности и низкой частоты побочных эффектов при кратковременных курсах. В исследовании В.Г. Барсковой и соавт. показано, что если до визита к ревматологу среди принимаемых для купирования подагрического артрита препаратов преобладал диклофенак (59%), то после консультации с врачом – нимесулид (73%)¹².

Как уже отмечалось, нимесулид (Нимесил) обладает доказанным многофакторным спектром дейст-

¹⁰ Елисеева М.Г., Цурко В.В., Воробьев П.А. Пожилой пациент с подагрой: лечение у терапевта // Клиническая геронтология. 2015. Т. 21. № 5–6. С. 3–9.

¹¹ Edwards N.L., Schlesinger N., Clark S. et al. Management of gout in the United States: a claims-based analysis // ACR Open. Rheumatol. 2020. Vol. 2. № 3. P. 180–187.

¹² Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению // Справочник поликлинического врача. 2007. № 7. С. 40–45.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

вия. В сравнительном исследовании эффективности гранулированного и таблетированного нимесулида, а также диклофенака у пациентов с подагрой продемонстрировано преимущество гранулированного нимесулида (Нимесила) перед таблетированным нимесулидом и диклофенаком, что выражалось в более значимом и быстром снижении боли в покое и при движении, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)¹².

В экспериментальном исследовании на животных нимесулид действовал и как антидепрессант¹³. Повышение экспрессии циклооксигеназы 2 наблюдается у пациентов с психоневрологическими заболеваниями (депрессией, болезнью Альцгеймера). Ингибирование фермента способно уменьшить выраженность депрессивно-подобного состояния. Так, наибольшую стрессоустойчивость проявляли крысы, получавшие нимесулид.

Оценивалась также роль нимесулида, флутиказона пропионата, тиабендазола, фотофрина и диданозина в блокировании доступа вируса SARS-CoV-2 в клетку¹⁴. Установлено, что ангиотензин-превращающий фермент (АПФ2) является основным клеточным рецептором SARS-CoV и SARS-CoV-2 и играет ключевую роль в доступе вируса в клетки-мишени. АПФ2 связан с переносчиком плазматической мембраны BOAT1, участвующим в транспортировке аминокислот в клетках. Нимесулид связывается с BOAT1, блокирует его транспортную функцию и таким образом препятствует поступлению вируса в клетки-мишени. Поэтому предлагается включить нимесулид в список лекарств, которые будут проверяться на определе-

ние коадьювантов при лечении COVID-19.

Одним из основных факторов риска развития острого приступа артрита при подагре признан алкоголь. В исследовании Z. Yang и соавт. у мышей был индуцирован острый панкреатит, приводящий к отеку легких¹⁵. Применение нимесулида снижало уровни экспрессии фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1 и 6. Препарат также ингибировал экспрессию циклооксигеназы 2 в ткани легких. В итоге это привело к уменьшению выраженности отека легких, вызванного тяжелым панкреатитом.

Нимесулид характеризуется низкой нефротоксичностью, поскольку элиминация препарата происходит за счет его метаболической трансформации и с мочой выводится лишь незначительное количество. Фармакокинетика нимесулида не меняется при снижении клиренса креатинина до 30 мл/мин, поэтому при хронической болезни почек снижение его дозы не требуется.

В итальянском когортном исследовании оценивали риск развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении НПВП¹⁶. Согласно полученным данным, риск развития кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта на фоне применения нимесулида был в три раза меньше, чем при использовании мелоксикама, и в два раза меньше, чем при приеме эторикоксиба.

До настоящего времени не утихает дискуссия о возможном начале уратснижающей терапии во время приступа подагрического артрита. Пока получены доказательства

умеренной достоверности, что иницирование уратснижающей терапии во время острого приступа артрита не увеличивает интенсивность боли и не способствует прекращению терапии. Однако требуются более масштабные исследования для подтверждения этих данных.

В национальном руководстве «Ревматология» 2008 г. четко указано, что нельзя начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита, сначала необходимо максимально купировать воспалительные явления в суставах. В руководстве Европейской антиревматической лиги 2016 г. конкретных рекомендаций нет, доказательная база расценена экспертами как неоднозначная. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов 2020 г. уже прописано, что уратснижающая терапия может быть назначена, не дожидаясь купирования приступа артрита.

В исследовании с участием 75 больных оценивались факторы риска ранних рецидивов подагры у начавших уратснижающую терапию в период обострения. С этой целью проводился мультивариантный регрессионный анализ исходных параметров, достоверно ассоциированных с рецидивом подагрического артрита в течение трех месяцев после начала уратснижающей терапии. В результате к факторам риска были отнесены уровень С-реактивного белка более 30 мг/л и отсутствие профилактики приступов артрита.

В плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании инициации терапии аллопуринолом в острый период принял участие

¹³ Luo W., Luo I., Yang J. Proteomics-based screening of the target proteins associated with antidepressant-like effect and mechanism of nimesulide // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. № 1. P. 11052.

¹⁴ Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against Covid-19 // *Viruses.* 2020. Vol. 12. № 4. P. 404.

¹⁵ Yang Z., Ji W., Li M. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis // *Am. J. Transl. Res.* 2019. Vol. 13. № 9. P. 6024–6031.

¹⁶ Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. 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 // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012. Vol. 22. № 4. P. 365–375.



31 пациент¹⁷. Период наблюдения составил четыре недели. В исследовании не отмечалось достоверной разницы между уровнем боли по ВАШ и частотой побочных эффектов в группах аллопуринола и плацебо. Уровень МК был ниже у получавших аллопуринол.

Согласно метаанализу шести рандомизированных контролируемых исследований с участием 557 больных подагрой, уровень МК был ниже, а приверженность лечению выше при начале приема уратснижающих препаратов во время приступа артрита¹⁸. Разница в частоте рецидивов подагры между группами отсутствовала.

Почему это может быть важно? После стихания симптомов обострения пациенты, обученные самостоятельно принимать противовоспалительные препараты для купирования последующих приступов артрита, зачастую пренебрегают необходимостью повторных визитов к врачу и уратснижающая терапия просто не назначается. Кроме того, получив информацию о негативном влиянии уратснижа-

ющей терапии на течение артрита, больные склонны отменять уратснижающие препараты во время возникновения приступов либо избегать их приема, что приводит к утрате контроля над патологией. Однако только уратснижающая терапия позволяет достигать контроля над подагрой. НПВП помогают купировать воспаление и острый процесс.

В рекомендациях Французского общества ревматологов 2020 г. указано, что профилактика приступов артрита должна проводиться, как только начинается уратснижающая терапия.

Не так давно специалисты лаборатории микрокристаллических артритов НИИР им. В.А. Насоновой завершили оценку алгоритма профилактики приступов артрита при начале уратснижающей терапии. В исследовании приняли участие 97 пациентов с подагрой, которым проводилась титрация дозы аллопуринола или фебуксостата до достижения целевого уровня МК. Старт уратснижающей терапии

совпадал с началом профилактической противовоспалительной терапии колхицином (62%), а при его непереносимости НПВП в низких дозах (17%) или ГК (9%). У пациентов с непереносимостью этих трех классов препаратов (12%) профилактическая терапия не проводилась.

В группах через три и шесть месяцев сравнивали частоту развития артритов, длительность и интенсивность боли по ВАШ при приступе артрита. Наибольшее число пациентов без приступов артрита отмечалось в группе НПВП, наименьшее – в группе без профилактической терапии (81 и 25% соответственно). В отношении данного показателя получена достоверная разница между получавшими любую профилактическую терапию и не получавшими таковой – 65 против 25% ($p = 0,008$). Результаты исследования в очередной раз продемонстрировали необходимость проведения профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии больным подагрой.



К.м.н. М.С. Елисеев

Заведующий лабораторией микрокристаллических артритов НИИР им. В.А. Насоновой, к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ начал свое

Три пути лечения подагры: образ жизни, лекарственная терапия, хирургия

выступление с рассмотрением модифицируемых факторов риска развития гиперурикемии, которыми считаются ожирение, гипертриглицеридемия, высокопуриновая диета, избыточное потребление алкоголя, прием тиазидных и петлевых диуретиков, субоптимальный объем мочи (< 1400 мл/сут).

Несмотря на то что основные принципы диетотерапии остаются неизменными на протяжении столетий, многие из них продолжают

изучаться. Так, в настоящее время не доказано значимого влияния потребления большого количества лобстеров и креветок на риск развития болезни. Однако ассоциация высокого потребления мяса и морепродуктов с гиперурикемией и подагрой по-прежнему сохраняется^{19, 20}.

Высокий уровень потребления молочных продуктов, особенно с низким содержанием жиров, снижает риск развития заболевания.

¹⁷ Hill E.M., Sky K., Collamer A. et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial // J. Clin. Rheumatol. 2015. Vol. 21. № 3. P. 120–125.

¹⁸ Zhang X., Tang Y., Wang M. et al. The clinical efficacy of urate-lowering therapy in acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Rheumatol. 2021. Vol. 40. № 2. P. 701–710.

¹⁹ Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 11. P. 1093–1103.

²⁰ Williams P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men // Am. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 87. № 5. P. 1480–1487.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Установлено также, что в отличие от пуриносодержащих продуктов животного происхождения богатая пуринами растительная пища не оказывает негативного влияния на уратный обмен.

Результаты исследований показали, что уровень МК увеличился после приема пива, ликера, но не вина (в адекватных дозах)²¹.

Мощнейшим фактором риска развития подагры считается потребление богатых фруктозой напитков^{22, 23}. Фрукты в этом отношении безопасны.

В исследованиях последних лет опровергаются постулаты, лимитирующие потребление кофе больными подагрой. Его уратснижающий эффект носил дозозависимый характер (три – шесть чашек в день)²².

По мнению М.С. Елисеева, больным подагрой не следует назначать слишком строгую диету. Низкопуриновая диета также имеет нежелательные последствия, поскольку пациенты могут компенсировать низкое содержание белка большим количеством углеводов или жиров. Не случайно в обновленных рекомендациях Американской коллегии ревматологов 2020 г. ограничение приема пуринов рекомендуется условно.

В проведенном в условиях клинической практики собственном исследовании по оценке эффективности использования только диеты в качестве терапевтической опции у пациентов с подагрой никто из соблюдавших диету не достиг целевого сывороточного уровня МК менее 360 мкмоль/л²⁴.

Вероятность достижения целевого уровня МК только немедикаментозными методами невелика, поэтому требуется также медикаментозная терапия.

Пациентам с подагрой не следует назначать физиолечение и применять диуретики в отсутствие показаний.

Больным может быть рекомендован лозартан при наличии артериальной гипертензии.

В настоящий момент времени только уратснижающая терапия позволяет добиться контроля над заболеванием – стойкого поддержания целевого сывороточного уровня МК менее 360 мкмоль/л.

Именно ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат – являются препаратами первой линии. Однако применение аллопуринола может быть ограничено в силу нескольких причин:

✓ риска развития тяжелых кожных реакций при использовании вы-

соких доз, особенно при почечной недостаточности, в том числе у пациентов с высоким риском кожных реакций (китайцы, тайцы, корейцы);

✓ низкого процента достижения целевого уровня МК при назначении малых доз;

✓ низкой приверженности терапии. Дозу аллопуринола нужно титровать каждые две – четыре недели, начиная с 50–100 мг/сут.

В канадском исследовании с участием 103 325 пациентов, принимавших аллопуринол, было зарегистрировано 109 госпитализаций из-за тяжелых кожных реакций и 13 смертельных исходов²⁵.

Критериями диагностики кожных реакций являются задокументированный факт приема аллопуринола и отсутствие применения других препаратов, вызывающих схожую симптоматику, ухудшение почечной функции, острое повреждение печени, сыпь, которые развиваются в течение одной – восьми недель терапии²⁶. При развитии DRESS-синдрома аллопуринол повторно не назначают.

Непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат применяют в дозе 80–120 мг/сут, титровать которую чаще всего нет необходимости. Кроме того, препарат имеет целый ряд преимуществ^{25, 27–30}:

²¹ Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9417. P. 1277–1281.

²² Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7639. P. 309–312.

²³ Batt C., Phipps-Green A.J., Black M.A. et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 12. P. 2101–2106.

²⁴ Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 5. С. 10–15.

²⁵ Yokose C., Lu N., Xie H. et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study // CMAJ. 2019. Vol. 191. № 39. P. E1070–E1077.

²⁶ Singer J.Z., Wallace S.L. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality // Arthritis Rheum. 1986. Vol. 29. № 1. P. 82–87.

²⁷ Ellmann H., Bayat S., Araujo E. et al. Effects of conventional uric acid-lowering therapy on monosodium urate crystal deposits // Arthritis Rheumatol. 2020. Vol. 72. № 1. P. 150–156.

²⁸ 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. Vol. 363. № 23. P. 2450–2461.

²⁹ 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. Vol. 23. № 3. P. 362–370.

³⁰ Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С. Влияние уратснижающей терапии на показатель качества жизни у пациентов с подагрой // Современная ревматология. 2021. Т. 15. № 3. С. 62–68.



- способствует достижению целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л;
- при неэффективности аллопуринола эффективен в 2/3 случаев, тогда как при неэффективности фебуксостата аллопуринол эффективен только в 1/7 случаев;
- при хронической болезни почек позволяет достигать целевого уровня МК так же часто, как при нормальной функции почек;
- риск тяжелых кожных реакций при применении фебуксостата ниже, чем при приеме аллопуринола;
- тофусы на фоне терапии фебуксостатом рассасываются быстрее, чем при применении аллопуринола.

В ретроспективном двухлетнем исследовании с участием 86 пациентов с хронической болезнью почек и гиперурикемией установлено, что в группе фебуксостата ($n = 31$) и в группе перешедших с аллопуринола на фебуксостат ($n = 25$) фиксировалась стабилизация расчетной скорости клубочковой фильтрации или ее увеличение в отличие от группы аллопуринола, где имело место снижение данного показателя³¹. Немаловажно, что на фоне терапии фебуксостатом у пациентов отмечалось снижение артериального давления.

Медикаментозное или хирургическое лечение – какому методу следует отдать предпочтение?

J. Carcione и соавт. проанализировали базу данных Google с января 2014 г. по январь 2020 г. – 104 публикации с участием 169 больных подагрой³². Это были пациенты с длительностью заболевания 6,7 года. 68% из них не принимали уратснижающие препараты. Средний дооперационный уровень МК составил $9,19 \pm 2,75$ мг/дл. У 33 пациентов тофу-

сы были обнаружены во время операции. Только 16% больных хирурги назначили уратснижающую терапию. Авторами исследования был сделан вывод о том, что хирургическое лечение должно быть последней линией лечения заболевания.

М.С. Елисеев представил собственный клинический пример эффективности фебуксостата при хронической тофусной подагре.

Пациент Р., 23 года. Болен подагрой с 17 лет. Получал терапию аллопуринолом с титрацией дозы до 400 мг/сут. На фоне терапии аллопуринолом появились побочные эффекты в виде диареи и головной боли, существенно снижавшие качество жизни. Аллопуринол был заменен на фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Терапия фебуксостатом способствовала значимому снижению уровня МК до целевого. До начала применения фебуксостата уровень МК составлял 808 мкмоль/л. В течение полутора лет даже нерегулярного приема фебуксостата значения МК снизились до 200–300 мкмоль/л. «У ряда пациентов даже с хро-

нической тофусной подагрой можно избежать проблем, связанных с оперативным лечением», – уточнил докладчик.

Далее М.С. Елисеев перечислил основные показания для оперативного лечения³³:

- образование свища в тофусе с постоянным отделением депозитных масс;
- снижение функции кисти в результате разрушающего воздействия подагрических тофусов;
- компрессия тофусами нервных стволов с развитием соответствующей неврологической симптоматики;
- затруднение в подборе и ношении обуви у лиц с тофусами в области ног;
- обезображивающий вид открытых частей тела.

Постоперационные осложнения могут быть представлены отложением депозитов моноурата натрия, двигательным (повреждение сухожилий) и сенсорным (повреждение нервных стволов) дефицитом, длительным заживлением операционных ран, постоперационной инфекцией, обострением подагры³².

Заключение

Развернувшаяся после выступления экспертов активная дискуссия продемонстрировала большую заинтересованность врачей в затронутых в рамках симпозиума вопросах. Подводя итог, М.С. Елисеев констатировал, что вероятность достижения целевого уровня МК с помощью немедикаментозных методов невелика, а рецидивов артрита, напротив, высока. В связи с этим патогенетически обоснованным лечением подагры считается уратснижающая терапия, направленная на предотвра-

щение формирования кристаллов моноурата натрия и растворение уже имеющихся, что особенно актуально у пациентов с хронической тофусной подагрой. Наиболее эффективным и безопасным препаратом первой линии является ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат (Аденурик). Чтобы избежать частых обострений артрита при назначении уратснижающей терапии, необходим одновременный прием низких доз колхицина или нимесулида (Нимесила). ☺

³¹ Tsuji T, Ohishi K., Takeda A. et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia // Clin. Exp. Nephrol. 2018. Vol. 22. № 6. P. 1300–1308.

³² Carcione J., Bodořky S., LaMoreaux B. et al. Beyond medical treatment: surgical treatment of gout // Curr. Rheumatol. Rep. 2020. Vol. 23. № 1. P. 1.

³³ Елисеев М.С. Подагра. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Эффективная терапия боли и воспаления в XXI веке: как лечить современно и своевременно

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются для симптоматической терапии заболеваний, ассоциированных с болью, лихорадкой и воспалением. Рассмотрению преимуществ использования при патологии опорно-двигательного аппарата современных НПВП, в частности эторикоксиба, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании MSD в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 24 сентября 2021 г.). Ведущие российские эксперты в области ревматологии, кардиологии и клинической фармакологии выбрали для выступления форму интерактивной дискуссии.

В начале выступления Инна Зурабиевна ГАЙДУКОВА, д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), представила участникам дискуссии четыре примера из собственной клинической практики.

Клинический случай 1. Пациентка, 68 лет, с вальгусной деформацией нижних конечностей и выраженным болевым синдромом (8 баллов по числовой рейтинговой шкале). Предъявляла жалобы по поводу стартовой боли и утренней скованности продолжительностью до 40 минут, ограничения подвижности коленных суставов и локальной гипертермии.

Согласно данным рентгенологического исследования, третья стадия повреждения коленных суставов. При проведении магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования выявлены признаки воспаления в коленных суставах.

Клинический случай 2. Пациент, 32 года, с анкилозирующим спондилитом и болезнью Крона. Стра-

дает болевым синдромом смешанного генеза.

Клинический случай 3. Пациент, 63 года, с хроническим подагрическим артритом в течение 20 лет.

Клинический случай 4. Пациентка, 65 лет, с хронической болью в спине после операции по поводу грыжевой болезни межпозвонкового диска, осложнившейся остеомиелитом крестца и позвонков, который был пролечен.

На вопрос профессора И.З. Гайдуковой о том, что объединяет приведенные клинические случаи, ответ для всех был очевиден: все пациенты нуждаются в длительной обезболивающей терапии и относятся к группе риска развития осложнений на ее фоне.

На боль можно воздействовать простыми анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), с помощью внутрисуставных и паравертебральных блокад.

Какой из перечисленных вариантов обезболивающего лечения наиболее оптимальный для указанных пациентов?

По мнению профессора И.З. Гайдуковой, оптимальным является применение НПВП в качестве основного обезболивающего средства вследствие более высо-

кой эффективности в купировании не только воспалительной, но и механической, а также смешанной боли. В течение суток у пациентов наблюдается чередование видов боли. Утром наиболее выражена боль воспалительного характера, которая уменьшается днем, уступая место механической и смешанной боли, наибольшая активность которых отмечается вечером и ночью.

Наталья Валерьевна БАКУЛИНА, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, высказала точку зрения клинического фармаколога о правомочности выбора НПВП, а не анальгетика или ГК, а также о необходимости использования препарата с быстрым и длительным действием, а также с хорошей переносимостью.

Основные фармакологические свойства НПВП связаны с подавлением активности циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 широко представлена в спинном мозге и центральной нервной системе, в то время как ЦОГ-1 на уровне спинного мозга представлена слабо. ЦОГ-2 экспрессируется в спинном мозге при воспалении или повреждении, поэтому воз-



Сателлитный симпозиум компании MSD

действие на нее ингибиторами ЦОГ-2 является оправданным.

Проникновение НПВП в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер осуществляется за счет пассивной диффузии и ограничено из-за их способности связываться с белками крови. Поэтому при выборе конкретного НПВП важно учитывать степень липофильности, что определяет высокую тканевую аффинность, и способность связываться с белками плазмы крови, потому что только не связанная с белками плазмы крови фракция НПВП может проникать через гематоэнцефалический барьер.

Среди основных НПВП только эторикоксиб характеризуется наименьшим процентом связывания с белками крови, следовательно, обладает потенциальной возможностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и воздействовать на механизмы центральной сенситизации, тем самым блокируя переход острой боли в хроническую.

Эторикоксиб является наиболее селективным ЦОГ-2-ингибитором. Так, его селективность в отношении ЦОГ-2 в 106 раз выше некоторых других НПВП. По данному показателю он превосходит целекоксиб, нимесулид и мелоксикам, индекс селективности которых составляет 7,6, 7,3 и 2,0 соответственно. Высокая селективность обеспечивает эторикоксибу низкую гепатотоксичность, поскольку, как известно, чем селективнее препарат, тем меньше он влияет на выработку простагландина E₂ и повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эторикоксиб хорошо адсорбируется и активно метаболизируется в организме, что обеспечивает быстрый эффект. Его максимальная

концентрация в крови отмечается уже через 30 минут после приема. Длительный период полувыведения (до 24 часов) обуславливает продолжительный и стабильный анальгетический эффект.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с применением оксфордской таблицы эффективности анальгетиков, в частности, оценивалось количество больных, которых нужно пролечить препаратом для 50%-ного уменьшения боли в течение четырех – шести часов (Number Needed to Treat – NNT). Значение NNT для эторикоксиба 100/120 мг составило 1,6 пациента.

Профессор И.З. Гайдукова в свою очередь напомнила, что в приведенных выше клинических случаях были описаны пациенты с дегенеративно-дистрофическим заболеванием коленных суставов, с анкилозирующим спондилитом и болезнью Крона, с хроническим подагрическим артритом, а также с хронической болью в спине после операции по поводу грыжевой болезни межпозвонкового диска. Всех их объединяет наличие хронического болевого синдрома, для лечения которого наиболее оправданно применение селективного НПВП. Максимальной селективностью среди ингибиторов ЦОГ-2 характеризуется эторикоксиб.

В ряде исследований была доказана высокая эффективность терапии эторикоксибом у больных анкилозирующим спондилитом¹. Собственные данные выступающей также подтверждают преимущество применения эторикоксиба у пациентов с аксиальными спондилоартритами в рутинной клинической практике.

НПВП считаются препаратами первой линии в лечении спондилоартритов вследствие их способности подавлять не только воспаление, но и прогрессирование

структурных изменений в позвоночнике, замедляя рост синдесмофитов. А.П. Ребров и соавт. в краткосрочной перспективе оценили динамику активного сакроилеита (остеита крестцово-подвздошного сочленения) у пациентов с аксиальным спондилоартритом при различных режимах назначения эторикоксиба (Аркоксиа) в дозе 90 мг². Основным критерием считалось уменьшение суммарной активности остеита через 12 недель. Уменьшение суммарного счета остеита имело место у 82,5% пациентов, отсутствие динамики – у 10%, ухудшение – у 7,5% больных.

Результаты исследования позволили сделать вывод, что прием эторикоксиба (Аркоксиа) в дозе 90 мг в течение 12 недель ассоциируется со снижением активности сакроилеита у больных аксиальным спондилоартритом. Режим применения эторикоксиба четыре раза в неделю оказался более эффективным в уменьшении остеита, чем режим приема три дня в неделю и менее.

Важно отметить, что у больных анкилозирующим спондилитом анализировалась динамика маркера остеопротекции С-терминального пропептида проколлагена I (Procollagen I C-Terminal Propeptide – P1CPT) при назначении различных НПВП. Постоянный прием НПВП в течение 56 дней способствовал выраженному снижению P1CPT по сравнению с приемом НПВП в режиме по требованию. Аналогичная тенденция выявлена и при оценке динамики маркера остеорезорбции С-терминального телопептида коллагена I на фоне постоянного приема НПВП или приема по требованию. Таким образом, НПВП могут воздействовать и на воспаление, и на последующую пролиферацию. Следовательно, терапия селектив-

¹ Van der Heijde D., Baraf H.S.B., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 2. № 4. P. 1205–1215.

² Гайдукова И.З., Ребров А.П., Нам И.Ф., Кирсанова Н.В. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит // *Терапевтический архив.* 2014. № 12. С. 42–47.



ным ингибитором ЦОГ-2 эторикоксибом может не только купировать острое воспаление, боль, локальные признаки в виде отека костного мозга, но и в перспективе способствовать замедлению прогрессирования воспалительного процесса.

Как долго необходимо лечить пациентов в приведенных выше клинических случаях – восемь дней, 14 дней, один месяц, три месяца или до достижения эффекта?

Мнение аудитории совпало с мнением экспертов – лечить пациентов необходимо до наступления эффекта.

По словам профессора И.З. Гайдуковой, у пациентов с хронической болью и воспалением оптимальным является постоянный прием фиксированной дозы НПВП. Приемлемым также считается курсовой прием фиксированной дозы НПВП, например при остром приступе артрита у пациентов с подагрой. Весьма востребован так называемый деэскалационный прием НПВП, выпускаемых в разных дозах, с удобным режимом приема один раз в день. Таким препаратом является Аркоксиа. Например, пациентам с анкилозирующим спондилитом на старте терапии препарат Аркоксиа назначают в дозе 90 мг, после достижения эффекта дозу снижают до 60 мг, далее – до 30 мг. Такой подход позволяет достичь эффекта без риска развития нежелательных явлений.

Как часто принимают НПВП в реальной клинической практике? Согласно собственным данным, индекс приема НПВП (индекс Дугадоса) у пациентов с ревматоидным артритом составляет 16,3%, у пациентов с аксиальным спондилоартритом – 44,5%, у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позво-

ночника – 25,0%. Особый интерес представляют данные регистра по приему НПВП больными подагрическим артритом. На сегодняшний день в регистр включены 1725 больных. Эторикоксиб принимали 315 (18,26%), 106 чередовали его прием с другими НПВП, что не приветствуется. Повторные курсы эторикоксиба получали 118 больных подагрой.

Профессор И.З. Гайдукова напомнила, что в инструкции по применению эторикоксиба указано: пациентам с подагрой его следует назначать в максимальной дозе 120 мг курсами, не превышающими восемь дней. Согласно регистру, средняя продолжительность приема эторикоксиба составляла $24,9 \pm 15,2$ дня, других НПВП – $37,1 \pm 9,8$ дня. Среднесуточная доза эторикоксиба достигала 92 мг. У 14 пациентов с подагрическим артритом использовали деэскалационный режим приема препарата.

Насколько безопасен постоянный длительный прием ингибиторов ЦОГ-2? Позволяют ли коксибы снизить риск сердечно-сосудистых событий или, напротив, повышают его? Увеличивает ли терапия коксибами данный риск в краткосрочной перспективе и уменьшает ли в долгосрочной, либо имеет низкий риск в начале лечения и высокий риск при длительном применении?

Содержательные ответы на столь актуальные вопросы постарался дать в своем выступлении Андрей Петрович РЕБРОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

В настоящее время установлено, что боль повышает сердечно-со-

судистые риски, а интенсивный болевой синдром – риск смертельного исхода, причем практически в два раза. Следовательно, купирование хронической боли является важной составляющей комплексной терапии ревматических заболеваний. С этой целью наиболее широко применяются НПВП. Между тем риск побочных эффектов – основной ограничивающий фактор их использования.

Согласно данным популяционных и ретроспективных исследований, все НПВП, кроме напроксена, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий и все НПВП без исключения могут повышать риск развития сердечной недостаточности³. Однако, как пояснил профессор А.П. Ребров, к результатам когортных исследований следует относиться взвешенно, потому что включенные в них пациенты обычно исходно имеют сердечно-сосудистые риски или сопутствующие заболевания, разную степень выраженности воспалительного процесса, что влияет на точность данных.

Важно, что в исследованиях риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности, у коксибов, ибупрофена, диклофенака и напроксена был сопоставим³. При сравнении с плацебо все НПВП, как неселективные, так и селективные, кроме рофекоксиба, не увеличивали риск сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с неселективными НПВП коксибы, кроме рофекоксиба, не повышали риск развития сердечно-сосудистых осложнений⁴. Риск развития инфаркта миокарда был сопоставим у неселективных и селективных НПВП, однако наиболее высокий отмечался у рофекоксиба и диклофенака⁵.

³ Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.

⁴ Gunter B.R., Butler K.A., Wallace R.L. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis // J. Clin. Pharm. Ther. 2017. Vol. 42. № 1. P. 27–38.

⁵ Rodriguez L.A.G., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 20. P. 1628–1636.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Не случайно производитель рофекоксиба отозвал с рынка свой препарат.

Существует ли связь между степенью селективности НПВП и риском возникновения сердечно-сосудистых событий?

Такой вопрос профессор А.П. Ребров адресовал клиническому фармакологу.

По словам Н.В. Бакулиной, ожидаемые фармакодинамические эффекты НПВП в первую очередь связаны не с индексом селективности, а со степенью ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2⁵. Все НПВП, кроме ибупрофена и напроксена, в большей степени ингибируют ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Только ингибирование ЦОГ-1 на 95% и более позволяет предотвратить агрегацию тромбоцитов и формирование тромботических осложнений (аспириноподобное действие).

Установлено, что чем больше степень ингибирования ЦОГ-2, тем выше риск развития инфаркта миокарда, при этом критическим является степень ингибирования, равная 90%. Степень ингибирования ЦОГ-2 у эторикоксиба, ибупрофена, мелоксикама, целекоксиба составляет менее 90%. Степень ингибирования ЦОГ-2 более 90% характерна для диклофенака, рофекоксиба, индометацина.

Связь между степенью селективности НПВП в отношении ЦОГ-2 и риском развития инфаркта миокарда не выявлена.

Таким образом, возникновение тромботических осложнений при приеме НПВП ассоциируется не с селективностью препарата, а со степенью ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Как показали данные исследований, эторикоксиб в отличие от рофекоксиба существенно не влиял на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В продолжение темы профессор А.П. Ребров представил резуль-

таты популяционного когортного исследования по оценке роли противоревматических препаратов в увеличении риска развития заболеваний коронарных артерий у пациентов с ревматоидным артритом. Установлено, что постоянная терапия эторикоксибом снижала риск развития и прогрессирования патологии коронарных артерий у больных ревматоидным артритом.

Метаанализ результатов популяционных исследований с участием больных анкилозирующим спондилитом и исходно высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировал, что длительная терапия любым НПВП в течение трех – шести месяцев ассоциировалась с положительной динамикой в отношении риска сердечно-сосудистых событий, а частое применение ингибиторов ЦОГ-2 в течение 24 месяцев способствовало его значимому снижению. В то же время редкое использование ингибиторов ЦОГ-2 в течение 24 месяцев повышало риск сердечно-сосудистой смерти.

Повышение смертности при анкилозирующем спондилите прежде всего было связано с активностью болезни⁶. Следовательно, купирование высокой воспалительной активности с помощью длительной терапии ингибиторами ЦОГ-2 способно снизить сердечно-сосудистую смертность.

Полагают, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений может возрастать при длительном лечении и увеличении дозы препарата. Однако на сегодняшний день доказано, что длительное использование НПВП у пациентов с системным воспалением ассоциируется со снижением частоты смертей от сердечно-сосудистых событий. По словам профессора А.П. Реброва, эторикоксиб наряду с высокой эффективностью в купировании воспаления обладает

благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности. Препарат, в том числе в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, можно назначать пациентам с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском.

Применение НПВП также связано с развитием осложнений со стороны ЖКТ (класс-специфическая побочная реакция). В связи с этим возникает вопрос: все ли НПВП можно назначать совместно с ацетилсалициловой кислотой и антикоагулянтами?

«Согласно данным инструкций по применению препаратов, из всех НПВП (ацеклофенак, кетопрофен, лорноксикам, мелоксикам, нимесулид, кеторолак) только эторикоксиб может применяться с ацетилсалициловой кислотой, поскольку он не влияет на функцию тромбоцитов», – констатировала Н.В. Бакулина.

Лекарственно-обусловленную гастропатию способны вызывать не только НПВП, но и анти тромботические препараты, ГК, антидепрессанты. Однако НПВП-индуцированные гастропатии могут осложняться кровотечением, перфорацией, пенетрацией, формированием стриктур кишки.

Согласно результатам метаанализа 28 популяционных исследований, коксибы характеризуются наименьшим относительным риском развития ЖКТ-осложнений по сравнению с напроксеном, кетопрофеном, мелоксикамом, диклофенаком и ибупрофеном.

Серьезные осложнения при приеме НПВП развиваются внезапно⁷. Каждая вторая язва, связанная с приемом НПВП, осложнялась кровотечением без предшествующей симптоматики. Меньшая опасность развития осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП является важным преимуществом эторикоксиба.

⁶ Bakland G., Gran J.T., Nossent J. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1921–1925.

⁷ Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Am. J. Med. 1998. Vol. 105. № 1B. P. 31S–38S.



Безопасность эторикоксиба в дозе 60 мг и плацебо сравнивали у пациентов с остеоартритом. Согласно полученным данным, на протяжении восьми недель терапии частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ в группах эторикоксиба и плацебо была сопоставимой.

Безопасность длительного применения разных НПВП в отношении верхних отделов ЖКТ оценивалась в российском ретроспективном исследовании⁸. Для установления повреждения ЖКТ использовали данные эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопии). В исследование был включен 6341 пациент с ревматическими заболеваниями, 408 из них принимали эторикоксиб. Эторикоксиб продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с неселективными НПВП. Так, частота множественных эрозий и язв верхних отделов ЖКТ при использовании эторикоксиба была достоверно ниже, чем при приеме неселективных НПВП. Кроме того, было показано, что у пациентов с высоким риском гастропатий частота множественных эрозий и язв при приеме эторикоксиба была в два-три раза ниже, чем при приеме диклофенака.

Согласно результатам немногочисленных наблюдательных исследований, частота рецидивов воспалительного заболевания кишечника на фоне приема неселективных НПВП составляла порядка 20%. При кратковременном приеме коксибов (целекоксиба и эторикоксиба) рецидивы воспалительного заболевания кишечника отсутствовали.

Профессор И.З. Гайдукова в свою очередь акцентировала внимание аудитории на клиническом примере сочетания анкилозирующего спондилита и болезни Крона.

Как известно, болезнь Крона является противопоказанием для назначения НПВП. Оптимальным выбором считается таргетная терапия. «В том случае, когда без НПВП обойтись нельзя, мы, получив информированное согласие больного, назначаем максимально селективный ингибитор ЦОГ-2, которым является препарат Аркоксиа», – уточнила выступающая.

По мнению Н.В. Бакулиной, факторы риска НПВП-гастропатий можно подразделить на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относятся возраст старше 65 лет, язвенный анамнез и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Модифицируемые факторы риска включают инфекцию *Helicobacter pylori*, прием НПВП в высоких дозах, курение и прием алкоголя. Спикер рекомендовала перед назначением НПВП тестировать всех пациентов на наличие *H. pylori* и при выявлении проводить эрадикацию с целью минимизации риска развития ЖКТ-осложнений. Данная рекомендация актуальна и в отношении последующего приема НПВП.

Н.В. Бакулина пояснила, что пациентам с НПВП-ассоциированной гастропатией рекомендуется назначать ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе, с энтеропатией – проводить тестирование методом иммуноферментного анализа крови в стуле и терапию ребамипидом.

Для того чтобы максимально уменьшить риск развития осложнений со стороны ЖКТ, при назначении НПВП следует учитывать их возможную гепатотоксичность. Диклофенак и ибупрофен вошли в топ-5 препаратов по риску лекарственно-индуцированных поражений печени.

Установлено, что терапия препаратом Аркоксиа в дозе 60 мг в течение четырех недель в отличие от терапии диклофенаком в дозе 150 мг не приводила к существенному повышению уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) или развитию цитолитического синдрома⁹.

Резюмируя вышесказанное, Н.В. Бакулина подчеркнула, что лечебно-профилактические подходы при НПВП-гастроэнтеропатиях включают оценку риска их развития, рациональное назначение НПВП, применение ингибиторов протонной помпы и ребамипида, а также тестирование на наличие *H. pylori* и его эрадикацию.

Профессор И.З. Гайдукова в свою очередь отметила необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с заболеваниями, сопровождающимися болевым синдромом, с использованием максимально безопасных и эффективных терапевтических опций.

Подводя итог дискуссии, профессор А.П. Ребров констатировал, что при выборе препарата из группы НПВП, особенно пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями, необходимо оценить его противовоспалительный и анальгетический потенциал, а также безопасность, в том числе сердечно-сосудистую. На сегодняшний день эторикоксиб (Аркоксиа) может рассматриваться как стандарт безопасности терапии НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы и ЖКТ. Важным преимуществом препарата Аркоксиа является быстрота и длительность эффекта. К дополнительным факторам следует отнести однократный прием и наличие разных доз, что обеспечивает удобство применения и лучшую приверженность лечению. 🍌

⁸ Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 4. С. 40–45.

⁹ Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 12. P. 2037–2049.

Аркоксия®

Двойное действие против боли*

Анальгетический эффект¹

Противовоспалительный эффект¹

- Предлагает широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- Может быть рекомендована при хронической боли в нижней части спины** и при боли в спине, вызванной ОА суставов позвоночника^{1,***}
- Сильнее других НПВП**** снижала боль при ОА по WOMAC²
- Двойной механизм действия: способствует снижению периферической и центральной сенситизации^{3,#}

Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения АРКОКСИЯ®

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД, эсимиозы, отеки, задержка жидкости, гриппоподобный синдром, повышение "печеночных" трансаминаз.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 119021 Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11 стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru. ENC-ETO-0044-RU 06.2020. ISI -1951.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия® ЛСР-009511/08 31.12.2019;

2. Jung S.Y. et al., Modern Rheumatology, 2018, vol.28, issue 6;

3. Arendt-Nielsen L. et al., Pain, 2016 Aug;157(8):1634-44.

*утверждение справедливо для РА, АС, острого подагрического артрита; **в дозе 60 мг до 12 недель; ***в дозе 30 и 60 мг;

****В исследовании проводилось сравнение с препаратами целекоксиб, напроксен, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак;#в дозе 60 мг.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11к1
Бизнес-центр «Демидов»
Tel.: +7 495 916 7100 Fax: +7 495 916 7094 www.msd.ru

RU-CXB-00394/06-2021

Реклама





Тактика ведения пациентов с остеоартритом и постковидным синдромом: что нового

В середине октября в Санкт-Петербурге прошел Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021». В рамках конгресса при поддержке компании «Биотехнос» состоялся сателлитный симпозиум, посвященный тактике ведения пациентов с остеоартритом и постковидным синдромом.

Остеоартрит является распространенной патологией суставов. У пациентов с остеоартритом, как правило, имеют место коморбидные состояния, что позволяет отнести таких больных к одной из наиболее уязвимых категорий в отношении развития и тяжелого течения коронавирусной инфекции. Актуальность проблемы заставляет медицинское сообщество искать пути ее решения. Некоторые из них были предложены участниками сателлитного симпозиума.



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

В начале своего выступления Александр Михайлович ЛИЛА, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), отметил, что с проблемой боли ревматологи сталкиваются практически ежедневно, и она еще далека от решения. На сегодняшний день болевой синдром выходит на первое место у пациентов с ревматическими заболеваниями¹. Пациенты с остеоартритом (ОА) впервые обращаются к врачу именно с этой жалобой.

Таргетинг боли при остеоартрите

Поэтому при воспалительном артрите или ОА терапия прежде всего должна быть направлена на купирование болевого синдрома.

Уровень боли определяется по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или другим шкалам. В зависимости от того, как он снижается в ходе лечения, можно судить об эффективности терапии.

Экспертный совет с участием Н.Н. Яхно, академика, ведущего специалиста-невролога, который занимается болевым синдромом, О.Н. Ткачевой, профессора, главного специалиста по гериатрии в Российской Федерации, М.Л. Кукушкина, возглавляющего Российское научное общество боли, и других ведущих ученых сформулировал основные проблемы, существующие при лечении ОА². В их числе некорректное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), их неоправданно длительное применение, отсутствие мониторинга

почечной функции, некорректное назначение структурно-модифицирующих препаратов, которые тоже эффективно купируют болевой синдром.

Априори считается, что пациент с ОА – это пациент с ноцицептивной болью. Однако у больных с остеоартритом часто отмечается смешанный характер боли, то есть и ноцицептивная, и ноципластическая, связанная с центральной сенситизацией. Нередко присоединяется и нейропатическая боль, выявить которую позволяют опросники Pain-DETECT и DN-4 (Douleur Neuropathique 4 Questions), однако в реальной клинической практике они используются нечасто.

При болевом синдроме широко распространена локальная терапия, особенно когда речь идет о поражении коленных суставов. Для этого используются препараты гиалуроновой кислоты, плазма, обогащенная тромбоцитами. При смешанном характере боли применяют антиконвуль-

¹ Matcham F, Galloway J, Hotopf M. et al. The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacologic treatment on mental health: a systematic review and network meta-analysis // Arthritis Rheumatol. 2018. Vol. 70. № 9. P. 1377–1391.

² Ли́ла А.М., Ткачева О.Н., Яхно Н.Н. и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция) // Современная ревматология. 2021. Т. 15. № 3. С. 111–116.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

санты и антидепрессанты. Перечень не такой большой, но в российских рекомендациях он включен полностью. Далее спикер подробно проанализировал новые положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR)³, касающиеся лечения боли.

В клинической практике при жалобах на боль в суставах нередко сразу выписывают НПВП, парацетамол или другой анальгетик. Однако согласно рекомендациям EULAR по лечению ОА, с которыми четко коррелируют российские рекомендации, на первом этапе необходима оценка врачом характера боли, предшествующего лечения, предпочтений пациента в отношении применения тех или иных лекарственных средств. Только после этого можно приступить к лечению. «Однако оно начинается не с приема лекарственных препаратов. И это принципиальный момент, – подчеркнул докладчик. – Немедленная терапия требуется при боли 9 или 10 баллов по ВАШ».

На данный момент времени необходимо стремиться выдавать каждому пациенту индивидуальный план лечения боли, однако такой подход пока не всегда осуществляется в реальной клинической практике. Кроме того, для того чтобы справиться с болью, может быть показана консультация психолога (психологическая поддержка). Больных также необходимо информировать о характере течения патологии. В этом очень помогает стартовавшая в 2018 г. всероссийская социально-профилактическая программа «Здоровье суставов в надежных руках», разработанная ведущими специалистами НИИР им. В.А. Насоновой, Ассоциации ревматологов

России и Российского научного медицинского общества терапевтов и осуществляемая при поддержке компании «Биотехнос». В связи с ее реализацией в НИИР им. В.А. Насоновой прошли обучение волонтеры – студенты старших курсов медицинских вузов, которые затем передавали полученные знания своим коллегам. Уже в 2019 г. в программе было задействовано 50 тыс. участников, мероприятия в ее рамках прошли в 300 городах России. В 2020 г. из-за пандемии COVID-19 продвижение программы замедлилось.

Возвращаясь к основной теме, докладчик отметил, что у пациентов с ОА на продвинутой стадии наблюдается нарушение биомеханики. В этом случае показаны различные ортопедические приспособления – стельки, специальная обувь, ортезы и т.д. В настоящее время стали применяться экзоскелеты с чувствительными датчиками. Экзоскелет помогает пациенту передвигаться, не ощущая боли⁴.

Только девятым пунктом в рекомендациях EULAR обозначена фармакотерапия, которая назначается после коррекции массы тела и уточнения характера болевого синдрома³.

Традиционно в России при ОА наряду с пероральными препаратами используются инъекционные. В частности, согласно сравнительному анализу, в общей сложности охватившему более 1200 пациентов с ОА, при применении препарата Алфлутон® был достигнут положительный эффект в отношении уменьшения боли как по ВАШ, так и по WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)⁵ при благоприятном профиле безопасности. Согласно результатам многоцентрового сравнительного исследования,

режим в/м применения Алфлутона по 2 мл через день № 10 так же эффективен и безопасен, как и режим по 1 мл ежедневно № 20. У пациентов, которые одновременно с Алфлутопом принимали НПВП, удалось добиться существенного снижения потребности в данных препаратах или их отмены⁶.

В настоящее время в ревматологии широко используются цифровые технологии⁷: мобильные приложения, электронная карта пациента и т.д. Как показала практика, цифровизация очень важна для поддержки принятия клинических решений.

С цифровыми технологиями, искусственным интеллектом и машинным обучением связываются большие надежды, так как то количество информации, которое врач собирает у пациента, включая результаты лабораторных тестов и различных исследований, невозможно обработать обычными статистическими методами. Интеллектуальный анализ данных, нахождение закономерностей привели, в частности, к тому, что на сегодняшний день уже можно определять фенотип ОА.

Информационные технологии позволяют экстраполировать знания, полученные в одной области медицины, на другие области медицины. В частности, это касается обезболивающего действия ингибиторов янус-киназы, которые назначают при ревматоидном и псориатическом артрите. Ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6), хорошо зарекомендовавшие себя при лечении ревматоидного артрита, оказались эффективными при развитии цитокинового шторма в рамках коронавирусной инфекции. Появился даже термин «репозиционирование лекарств».

³ Geenen R., Overman C.L., Christensen R. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Practice Guideline // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 6. P. 797–807.

⁴ McGibbon C., Sexton A., Jayaraman A. et al. Evaluation of a lower-extremity robotic exoskeleton for people with knee osteoarthritis // Assist. Technol. 2021. Vol. 20. P. 1–14.

⁵ Карпеев Е.А. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований // Современная ревматология. 2020. Т. 14. № 4. С. 111–124.

⁶ Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью // Современная ревматология. 2021. Т. 15. № 1. С. 51–59.

⁷ Solomon D.H., Rudin R.S. Digital health technologies: opportunities and challenges in rheumatology // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. Vol. 16. № 9. P. 525–535.



Стратегия лечения пациентов с остеоартритом и коморбидными состояниями

Профессор, д.м.н.
В.В. Тыренко



Проблеме коморбидности у пациентов с ОА посвятил свой доклад Вадим Витальевич ТЫРЕНКО, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. С.П. Боткина Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Прежде всего выступающий отметил, что ОА занимает первое место в структуре заболеваний костно-мышечной системы и третье – среди причин инвалидизации. Боль в спине – вторая по частоте причина обращения к врачу и самая частая причина потери трудоспособности⁸⁻¹⁰.

Прогрессирование ОА – многофакторный процесс, на который влияют и этническая принадлежность, и индекс массы тела, и возраст, и тяжесть ОА при обращении за медицинской помощью, и наличие синовита^{11, 12}.

Выбор терапии для пациентов с ОА должен проводиться с учетом сопут-

ствующих заболеваний. Именно сопутствующие заболевания зачастую не позволяют врачу использовать все имеющиеся на сегодняшний день возможности терапии.

Коморбидные пациенты получают большее количество препаратов, что влияет на комплаенс, приверженность терапии и, как следствие, ее эффективность. В связи с этим простота и удобство схемы лечения также имеют немаловажное значение.

Среди коморбидных заболеваний чаще всего встречаются артериальная гипертензия, патология желудочно-кишечного тракта, почек и печени, избыточная масса тела и нарушение обмена веществ. У пациентов с ОА старше 65 лет среднее число нозологий достигает семи.

Риски, связанные с коморбидностью, приведены в рекомендациях экспертов Международного общества по изучению остеоартроза¹³. Если коморбидность и сопутствующие заболевания отсутствуют, врач может назначать любой класс препаратов. К группе умеренного риска, связанного с коморбидностью, относятся лица преклонного возраста, с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта,

депрессией, ожирением. Высокий риск ассоциируется с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической почечной и сердечной недостаточностью тяжелой степени.

Каждое коморбидное состояние оказывает негативное влияние на течение другого коморбидного состояния. Так, риск развития ОА при высокой массе тела увеличивается на 13%, при артериальной гипертензии или сахарном диабете – на 20%, при артеросклерозе – на 30%, при остеопорозе с осложнениями – на 84%¹¹. Риск хронизации боли при ОА также возрастает в зависимости от наличия ассоциированных клинических состояний.

Патогенез ОА у коморбидных больных достаточно сложен. В качестве примера профессор В.В. Тыренко рассмотрел развитие метаболического ОА, когда у пациента отмечаются различные нарушения обмена веществ, такие как дислипидемия и гипергликемия, артериальная гипертензия и избыточная масса тела¹⁴⁻¹⁶. В данном случае на состояние костно-мышечной системы оказывается влияние и через воспаление, и через дисфункцию эндотелия, и через

⁸ Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. РНМОТ, 2019.

⁹ Поздеева Н.А., Сороковиков В.А. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (распространенность, клиника, профилактика) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 4 (50). С. 265–267.

¹⁰ Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лула А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 3. С. 51–59.

¹¹ Lee K.M., Chung C.Y., Sung K.H. et al. Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritic pain in South Korean older adults // Yonsei Med. J. 2015. Vol. 56. № 1. P. 124–131.

¹² Bastick A.N., Runhaar J., Belo J.N. et al. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies // Arthritis Res. Ther. 2015. Vol. 17. № 1. P. 152.

¹³ McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.

¹⁴ Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Sari-Ali E. et al. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: a common link? // Biochimie. 2016. Vol. 121. P. 238–252.

¹⁵ Ding X., Zeng C., Wei J. et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis // Rheumatol. Int. 2016. Vol. 36. № 4. P. 567–573.

¹⁶ Ma C.A., Leung Y.Y. Exploring the link between uric acid and osteoarthritis // Front. Med. (Lausanne). 2017. Vol. 4. P. 225.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

окислительный стресс. Метаболические нарушения провоцируют и поддерживают развитие ОА через механизмы, которые на сегодняшний день хорошо изучены. Речь, в частности, идет об ИЛ-18 и ИЛ-1, митохондриальной дисфункции. Если не лечить коморбидное состояние, невозможно справиться с ОА. Однако одна лекарственная терапия не должна противоречить другой.

Сахарный диабет и ОА связаны через неспецифическое низкоэнергетическое воспаление¹⁷. В настоящее время о низкоэнергетическом воспалении говорят врачи разных специальностей: кардиологи, ревматологи, гастроэнтерологи, так как это общий механизм развития большинства заболеваний с нарушением функций различных органов и систем.

В последние годы не выходили новые обзоры и метаанализы, посвященные ОА и коморбидным состояниям. Пандемия COVID-19, несомненно, внесла изменения в научную деятельность и лечебную практику. Последний по времени метаанализ представлен в 2016 г.¹⁸ Его авторы сделали вывод, что взаимоотношения состояния при ОА не только ухудшают качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и уменьшают продолжительность жизни, как правило на пять – десять лет, у лиц с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

В исследовании, датированном 2020 г., проанализирована связь между ОА, инвазивным лечением и исходами у пациентов с острым инфарктом миокарда¹⁹. В исследо-

вании участвовало более 6,5 млн кейсов с 2005 по 2015 г. Установлено, что больные ОА реже получали интервенционную помощь, ангиопластику и исходы этих заболеваний у них были гораздо хуже. Это связано не только с лекарственной терапией, но и с организацией лечебного процесса и неотложной помощи. Еще один печальный вывод, сделанный в этом исследовании: женщин лечат хуже, чем мужчин. Если оценивать по гендерному признаку, то мужчин гораздо быстрее довозили до стационара и более активно лечили. Спикер подчеркнул, что это не только проблема медикаментозной терапии, но и проблема организации оказания медицинской помощи в том или ином клиническом состоянии.

В другом исследовании оценивали корреляцию ОА верхних и нижних конечностей с прогрессированием артериосклероза и различными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями²⁰. У пациентов с ОА верхних конечностей выявлена связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Авторы исследования сделали заключение, что кровоток верхних конечностей – это конечная замкнутая периферическая сосудистая петля. ОА верхних конечностей и его течение коррелировали с изменением сосудистой стенки и артериосклерозом мелких сосудов. Чем выраженнее был ОА, тем более выраженными были проявления артериосклероза. Таким образом была выявлена связь с развитием последующих коронарных событий. Поэтому при ОА верхних ко-

нечностей необходимо проявлять большую настороженность в отношении раннего развития или быстро прогрессирующего артериосклероза. Таким пациентам необходимо рекомендовать более жесткий контроль липидного профиля, прием антиагрегантов.

Еще один мощный блок – взаимодействие ОА и гастро- и энтеропатий. Важно помнить, что почти у 70% больных, систематически принимающих НПВП, через шесть недель при проведении эндоскопии обнаруживаются гемorragии и эрозии, у 15% – язвы^{21, 22}, и это невзирая на все ограничительные мероприятия, гастропротекцию, в том числе применение ингибиторов протонной помпы. Кроме того, недостаточно внимания уделяется проблеме нефротоксичности при приеме НПВП²³. В качестве примера профессор В.В. Тыренко привел случай из собственной клинической практики. У пациента, поступившего в реанимационное отделение Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с тяжелой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, наблюдалось острое повреждение почек, причиной которого был длительный (на протяжении многих месяцев) прием разнообразных НПВП по поводу боли в коленном суставе. НПВП также способствовали декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

«Мы часто говорим „гастропатия, сердечно-сосудистые проблемы“, но нефро- и гепатотоксичность также не должны ускользать от пристального внимания клиницистов», – подчеркнул выступающий.

¹⁷ Искра Д.А. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа и боли в спине // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. № 8. С. 126–130.

¹⁸ Wang H., Bai J., He B. et al. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 39672.

¹⁹ Parmar S., Mohamed M., Wilkie R., Mamas M. The association between osteoarthritis and invasive treatment and clinical outcomes in 6.5 million patients presenting with acute myocardial infarction // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. Suppl. 2. P. ehaa946.1660.

²⁰ Provan S.A., Rollefstad S., Ikdahl E. et al. Biomarkers of cardiovascular risk across phenotypes of osteoarthritis // BMC Rheumatol. 2019. Vol. 3. P. 33.

²¹ Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // РМЖ. 2017. № 10. С. 697–702.

²² Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И. и др. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного // РМЖ. 2009. № 21. С. 1472.

²³ Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, возможные точки пересечения // РМЖ. 2007. № 26. С. 2029.



Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2019 г., алгоритм лечения возглавляют базовые принципы немедикаментозной коррекции²⁴. На первом месте стоят лечебная физкультура и ортопедические пособия. Далее следует применение топических препаратов параллельно с симптоматическими медленно действующими препаратами (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA), в зависимости от наличия синовита. Если боль приобретает нейропатический характер, добавляются прегабалин, дулоксетин. При недостаточной эффективности проводимой консервативной терапии пациента направляют на хирургическое лечение.

Говоря о препаратах из группы SYSADOA, докладчик сделал акцент на эффекте Алфлутопа у пациентов с ОА и сахарным диабетом 2-го типа.

Алфлутоп® действует на разных уровнях – генетическом, молекулярном, клеточном – и имеет в этом отношении хорошую доказательную базу.

Согласно клиническим рекомендациям, при гонартрозе глюкозаминогликанов и хондроитины не имеют серьезной доказательной базы. Однако это не относится к Алфлутопу. Данный препарат изучался в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, выполненных по всем канонам Надлежащей клинической практики^{5, 25–27}. Убедительно доказано, что Алфлутоп® обладает рядом положительных эффектов, таких как снижение боли, замедление прогрессирования хондродегенерации, способствует восстановлению хряща²⁸.

Для коморбидных пациентов важно, что препарат оказывает гастропротективный эффект, позволяет не увеличивать потребность в НПВП^{29, 30} и уменьшить проявления нежелательных эффектов от их применения.

Алфлутоп® не влияет на обмен веществ, липидный спектр, функцию печени.

Алфлутоп® не ухудшает течение сопутствующих заболеваний и не взаимодействует с другими препаратами. Именно поэтому Алфлутоп® можно с успехом применять у лиц с коморбидными состояниями.

Кроме того, у препарата простая схема применения: в/м по 2 мл через день № 10 двумя курсами в год.

В заключение докладчик напомнил, что в 2021 г. вышли новые клинические рекомендации по лечению гонартроза и коксартроза. В частности, в отношении применения хондроитина сульфата и глюкозамина при гонартрозе подчеркивается, что данные препараты позволяют снизить количество назначаемых НПВП, они особенно эффективны на начальных стадиях заболевания при множественном поражении.

Чем раньше врач начинает действовать, тем больше вероятность того, что удастся сохранить функциональную подвижность пациентов.



Профессор, д.м.н.
И.Б. Беляева

Остеоартрит и COVID-19: клинические особенности и выбор терапии

О тактике ведения больных ОА в период пандемии COVID-19 рассказала Ирина Борисовна БЕЛЯЕВА, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университе-

та им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова).

Профессор И.Б. Беляева подчеркнула, что до сих пор не существует рекомендаций по ведению пациентов с ОА в условиях пандемии COVID-19. Все, чем сегодня располагают ученые и врачи, – это собственный опыт.

²⁴ Bruyère O., Honvo G., Veronesi 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. Vol. 49. № 3. P. 337–350.

²⁵ Алексеева Л.И., Шаранова 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. Т. 51. № 5. С. 532–538.

²⁶ Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The „in vitro” effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation // Ann. Series Biol. Sci. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–17.

²⁷ Olariu L., Dumitriu B., Ene D.M. et al. Alflutop modulates “in vitro” relevant mechanisms of osteoarthritic pathology // Ann. Series Biol. Sci. 2017. Vol. 6. № 1. P. 82–99.

²⁸ Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Мельников Е.С. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза // Терапия. 2019. № 6. С. 44–49.

²⁹ Куксауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А. и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 166. № 5. С. 15–21.

³⁰ Дроздов В.Н., Коломиец В.Е. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией // Фарматека. 2005. № 20 // <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6388>.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Кафедра терапии с курсом ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова уже больше года занимается проблемами ревматической патологии и постковидным синдромом. Целая когорта пациентов, в том числе с ОА, наблюдаются в постковидном периоде.

По словам И.Б. Беляевой, ОА, как правило, поражает пациентов старшего возраста, у которых наблюдается наиболее тяжелое течение COVID-19. И все они имеют коморбидные заболевания, являющиеся факторами риска тяжелого течения COVID-19. Методы лечения таких пациентов с использованием НПВП, парацетамола, глюкокортикоидов, которые вводятся внутрь сустава, а также опиоидов оказывают широкий спектр ятрогенных эффектов и могут потенциально повышать частоту вторичного инфицирования и осложнений.

В настоящее время на кафедре ревматологии под наблюдением находятся 125 пациентов с ОА и постковидным синдромом (слабость, депрессия, миалгия, одышка, артралгия). У большинства из них отмечалось усиление болевого синдрома в суставах, практически у половины развился реактивный синовит, что, собственно, и привело их на прием к ревматологу. Часть из них была госпитализирована по поводу усиления болевого синдрома³¹.

Действительно, на фоне низкого уровня воспаления, которое наблюдается при ОА, при вирусной инфекции усиливаются проявления локально-воспалительного процесса и синовита. Однако при дальнейшем обследовании таких пациентов развития и формирования каких-либо иммунологиче-

ских паттернов, характерных для других системных заболеваний, выявлено не было³¹.

При выписке из стационара у пациентов наблюдалась различная симптоматика: усталость, мышечная слабость, артралгия и миалгия, существенное снижение качества жизни, трудности при ходьбе, боль и дискомфорт, церебральная депрессия, которая развивается в рамках формирования церебрального васкулита, в том числе постковидного, трудности в повседневных активностях³².

Факторы риска у пациентов с ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями приведены в рекомендациях «Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания», выпущенных Ассоциацией ревматологов России³³. При COVID-19 отмечаются снижение эффективности терапии, нарастание риска тяжелого течения инфекции, обострение иммуновоспалительного процесса, развитие новых аутоиммунных патологий. Противовоспалительная терапия может влиять на течение ОА. В данных рекомендациях разъясняется, как следует вести пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов, когда можно возобновлять противоревматическую терапию. В них также говорится о терапии в период вакцинации и развития постковидного синдрома.

Какие препараты можно использовать в период заболевания, при постковидном синдроме, на этапах выздоровления и вакцинации? У довольно большой группы препаратов, в которую входят парацетамол и НПВП, есть ограничения для применения в период подозре-

ния на инфекцию. В период развития заболевания нужно выбирать те препараты, которые безопасны на всех этапах коронавирусной инфекции.

У пациентов с ОА среди хондропротекторов на всех этапах может применяться Алфлутоп® и ряд других хондропротекторов в силу доказанной их безопасности³³.

На сегодняшний день уже есть исследования по тактике ведения пациентов и течению ОА в период коронавирусной инфекции. Установлено, что пациенты с ОА по поводу COVID-19 госпитализировались чаще, чем лица без ОА³⁴. У пациентов после эндопротезирования и пациентов с отложенной из-за локдауна операцией наблюдалось значительное усиление боли, снижение функциональной активности в конце изоляции по сравнению с началом локдауна. Известно, что длительная иммобилизация способствует усилению болевого синдрома.

В том же исследовании обозначены не только основные проблемы, но и пути их решения. Пациентам с ОА необходимо избегать самолечения. Однако в период пандемии COVID-19 рекомендовано не обращаться в лечебные учреждения из-за опасности заражения SARS-CoV-2. Пожилые в большей степени подвержены риску развития COVID-19, его тяжелому течению, так как это пациенты с коморбидными состояниями. Поэтому исключительно важно обучать пациентов, информировать их о заболевании, стимулировать выполнение физических упражнений, контролировать вес, то есть делать акцент на немедикаментозных методах лечения. Необходимо ориентировать пациентов на правильное питание, коррекцию его

³¹ Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 40–46.

³² Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. Vol. 397. № 10270. P. 220–232.

³³ Насонов Е.Л., Лула А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» // Научно-практическая ревматология. 2021. Т. 59. № 3. С. 239–254.

³⁴ Castro da Rocha F.A., Melo L.D.P., Berenbaum F. Tackling osteoarthritis during COVID-19 pandemic // Ann. Rheum. Dis. 2021. Vol. 80. № 2. P. 151–153.



калорийности. Кроме того, следует корректировать назначенную терапию в зависимости от массы тела и наличия сопутствующих коморбидных состояний³⁴.

Пожилые пациенты менее склонны к физической активности, а продолжительные периоды бездействия могут усугубить течение ОА, поэтому в первую очередь нужно обращать внимание на повышение физической активности, развитие домашних программ лечебной физкультуры. В соответствии с физической активностью должно быть скорректировано питание.

Пациенты с ОА чаще принимают НПВП, что может утяжелить течение COVID-19. Именно поэтому НПВП следует принимать с особой осторожностью.

Нельзя использовать опиоиды, однако возможно проведение инъекционной терапии, как наиболее быстрой по эффекту, желателен короткий курсами. Пациентам может потребоваться психологическая помощь, а также лекарственные средства для уменьшения проявлений депрессии³⁴.

Что касается хронизации боли, ее вызывают гиподинамия, увеличение массы тела, социальная изоляция, карантин, тревога, страх, хронический эмоциональный стресс, депрессия, энцефалопатия, симптомы постковидного синдрома (аутоиммунное поражение мышц, связок, нервов).

Существует несколько причин, которые обуславливают сложность ведения больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в период пандемии COVID-19³¹. Во-первых, это пациенты старше 65 лет с высокой коморбидностью, которые практически не выходят из дома, не прививаются в силу определенных обстоятельств, принимают НПВП и получают осложнения. Во-вторых, это отсутствие четких знаний о влиянии препара-

тов, применяемых при ОА, на течение COVID-19 и развитие постковидного синдрома.

Спикер также обратила внимание на новые рекомендации по лечению гонартроза и коксартроза, которые вышли в свет в этом году. По словам профессора И.Б. Беляевой, медикаментозное лечение имеет симптоматическую направленность. Все препараты из группы хондроитина сульфата и глюкозамина относятся к базисной терапии. Они обладают обезболивающим эффектом в большей степени на первом этапе заболевания. Важно, что препараты на основе хондроитина сульфата и глюкозамина можно назначать парентерально в виде внутримышечных инъекций. Их действие продолжается в течение двух – четырех месяцев, что способствует уменьшению частоты неблагоприятных явлений, связанных с использованием НПВП, которые отменяются после уменьшения болевого синдрома.

На сегодняшний день у коморбидных пациентов НПВП предлагается использовать в минимально эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени³⁵, что связано с риском развития нежелательных явлений, которые могут инициировать возникновение осложнений.

Особое внимание спикер обратила на комплексный препарат Алфлутоп®, который содержит хондроитина сульфат. Препарат обладает патогенетическим действием, основанным на синергии компонентов, входящих в его состав²⁷. Он влияет на экспрессию генов, ответственных за синтез основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-1β и хемокина ИЛ-8, который, собственно, инициирует развитие воспалительных процессов, наблюдаемых при остеоартрите.

Профессор И.Б. Беляева подчеркнула такой эффект Алфлутопа, как

замедление дегенерации хрящевой ткани²⁸, а также возможность применения коротких схем по 2 мл № 10 через день¹⁰, которые существенно повышают приверженность лечению, и безопасность препарата, которая чрезвычайно важна для коморбидных пациентов.

Еще один важный факт – Алфлутоп® не оказывает влияния на основные параметры гемостаза, чего особенно опасаются врачи в период пандемии COVID-19.

Препарат также характеризуется благоприятным профилем безопасности при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме³⁶. Это важно для коморбидных пациентов, которым противопоказано применение НПВП.

На фоне терапии препаратом нормализуется уровень простагландинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что способствует профилактике развития НПВП-гастропатий²⁹.

«Алфлутоп® – эффективное и безопасное средство для лечения коморбидных пациентов с ОА в период пандемии», – констатировала выступающая.

Заключение

Подводя итог, профессор А.М. Лила отметил, что в период пандемии COVID-19 пациенты с ОА оказались в очень непростой ситуации, во многом из-за того, что резко была снижена физическая активность.

Спикер также подчеркнул, что при назначении медикаментозной терапии у пациентов с ОА прежде всего необходимо оценить коморбидный фон, который способен значительно ограничить назначение тех или иных препаратов. ❁

³⁵ Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3. С. 3801.

³⁶ Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Применение Алфлутопа при вертеброгенных болевых синдромах у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой // Оригинальные исследования. 2011. Т. 39. № 1. С. 71–73.

25 ЛЕТ **АЛФЛУТОП**
УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по применению медицинского препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутола при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шаралова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.



BIOTENOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru
ЗдоровьеСуставов.рф

РУ П N012210/01

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

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)



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



Реклама

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

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





комбинированная вакцина для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита^{1,2}

Вакцина предназначена для иммунопрофилактики кори, краснухи и эпидемического паротита у детей с 12 месяцев и старше, а также у взрослых, относящихся к группам риска¹

Высокие уровни сероконверсии уже после первой дозы M-M-P II®¹



Клинические исследования 284 детей в возрасте от 11 месяцев до 7 лет, серонегативных к трем вирусам продемонстрировали, что препарат M-M-P II® обладает высокой иммуногенностью и хорошей переносимостью¹

Препарат M-M-P II® содержит вакцинный штамм вируса эпидемического паротита Jeryl Lynn, в отношении которого не было продемонстрировано связи между вакцинацией и развитием асептического менингита^{1,3}

Схема применения и дозы¹

Всем лицам вводят подкожно, предпочтительно **на наружную поверхность верхней трети плеча**. Доза вакцины одинакова для всех возрастов и составляет **0,5 мл**.

Вакцина применяется для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи у детей с 12-месячного возраста и старше. Дети, впервые привитые в возрасте 12 месяцев и старше, должны быть ревакцинированы в соответствии с национальным календарем прививок в 6-летнем возрасте.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, Регистрационный номер П N013153/01. 2. Hendrix J, MSc, Blume S, Measles Vaccination before the measles-mumps-rubella vaccine. Am J Public Health. 2013; 103(8): 1393-1401. 3. Observed rate of vaccine reactions: measles, mumps and rubella vaccines, World Health Organization web site. Электронный псепчур: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/measles-mumps-rubella_vaccine_aamc_sheet.pdf, Jcctryn 24.08.2012

Расширенная ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения M-M-P II®, регистрационный номер П N013153/01.

Название препарата: M-M-P II® (группированное название: вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита). Препаратов: гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; беременность; анафилактические и анафилоидные реакции на неинфекционные (каждая доза восстановленного раствора вакцины содержит около 25 мкг неомицина); лихорадочные заболевания дыхательной системы или другие острые инфекции, сопровождающиеся лихорадкой; острый нечелюстной туберкулез; пациенты получающие иммуносупрессивную терапию. Данное противопоказание не распространяется на пациентов, получающих заместительную терапию кортикостероидами, например, по поводу Аддисоновой болезни, болезни крови, лейкоза, лимфомы всех типов, другие злокачественные новообразования, поражающие костный мозг или лимфатическую систему; первичные и вторичные иммунодефициты, включая пациентов с иммуносупрессией в результате СПИДа или с другими клиническими проявлениями инфицирования вирусом иммунодефицита человека, нарушения клеточного иммунитета; гипогаммаглобулинемия и дисгаммаглобулинемия. Имеются сообщения, что у лиц с тяжелым состоянием иммунодефицита непреднамеренное введение коревой вакцины приводило к коревому энцефалиту (с включением лямпы), пневмонии или летальному исходу; наличие врожденных или наследственных иммунодефицитов у родственников (до тех пор, пока не будет доказана достаточная иммунокомпетентность пациента); анафилактические или анафилоидные реакции на куриные яйца в анамнезе. С осторожностью вакцину M-M-P II® следует вводить лицам, у которых в анамнезе наблюдались судороги (в том числе и родственных), повреждение ткани головного мозга и любые другие состояния, когда необходимо избегать воздействия, связанных с лихорадкой. В случае повышения температуры тела после вакцинации необходимо вызвать врача (см. раздел «Побочное действие»). У лиц с наличием тромбоцитопении после вакцинации может развиться более тяжелая форма тромбоцитопении. Кроме того, у лиц, перенесших тромбоцитопению после первой вакцинации M-M-P II® (или вакциной, входящей в ее состав), тромбоцитопения может развиться и при введении последующих доз. В последнем случае для определения необходимости повторной вакцинации следует провести серологическую оценку специфического иммунитета. В подобных случаях перед вакцинацией необходимо тщательно оценить соотношение потенциального риска и пользы (см. раздел «Побочное действие»). Дети и подростки, инфицированные вирусом иммунодефицита человека и не имеющие признаков иммуносупрессии, могут быть вакцинированы. Однако иммунизация у них может быть менее эффективной, чем у неинфицированных лиц и данных пациентов следует тщательно наблюдать по поводу развития кори, паротита и краснухи (см. раздел «Противопоказания»). **Особые указания:** как любая вакцина, M-M-P II® может не обеспечить защиты от заболевания у 100% вакцинированных лиц, отсутствуют, таким образом, риск заражения при тесном личном контакте не является значительным, хотя теоретически заражение возможно. Однако имеются подтверждения передачи вирусом краснухи детям через грудное молоко (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), сообщения о передаче аттенуированного живого вируса кори или паротита от вакцинированных восприимчивым лицам отсутствуют. Имеются сообщения о том, что живые вакцины против кори, паротита и краснухи, введенные раздельно, могут привести к временному снижению чувствительности кожи. Следовательно, если необходимо провести стандартную кожную пробу для диагностики туберкулеза, это должно быть сделано либо до, либо одновременно, либо не ранее чем через 4 – 6 недель после вакцинации M-M-P II®. У детей, находящихся на лечении по поводу туберкулеза, не наблюдаются обострения заболевания при иммунизации живой коревой вакциной. Сообщения об исследованиях влияния живой коревой вакцины на детей с нелеченым туберкулезом отсутствуют. В 18-летнем исследовании более 1200 беременных женщин, вакцинированных против краснухи в течение 3 мес. до или после зачатия (683 из них получали штамм Wistar RA 27/3), ни у одного из новорожденных не выявлено врожденных пороков, характерных для синдрома врожденной краснухи. Дополнительные данные, полученные из пострегистрационных отчетов и опубликованных наблюдательных исследований у женщин, получивших M-M-P II® в течение 3 мес. до или после зачатия, не выявили врожденных пороков, характерных для синдрома врожденной краснухи. Паритетная инфекция во время первого триместра беременности может повысить риск спонтанного аборта. Хотя было показано, что вакцинный вирус паротита инфицирует плаценту и плод, данные о том, что он может вызвать врожденные пороки у человека, отсутствуют. Имеются сообщения о том, что естественное заражение корью во время беременности повышает риск для плода. Увеличение частоты спонтанных абортов, мертворождений, врожденных дефектов и преждевременных родов наблюдалось при заболевании диким штаммом вируса кори во время беременности. Адекватные исследования по влиянию аттенуированного штамма вируса кори не проводились, основываясь на том, что естественное заражение корью во время беременности может повысить риск спонтанного аборта. Хотя живая коревая вакцина и живая вакцина против паротита выращены в культуре клеток куриного эмбриона, лица, у которых в анамнезе присутствуют анафилактические, анафилоидные и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, крапивница, отек слизистой рта и глотки, затруднение дыхания, артериальная гипотония или шок) после употребления куриных яиц, имеют повышенный риск развития реакции гиперчувствительности немедленного типа после введения вакцины, содержащей следы антигенов куриного эмбриона. В подобных случаях перед вакцинацией необходимо тщательно оценить соотношение потенциального риска и пользы; таких пациентов следует вакцинировать в исключительных случаях, если в наличии все средства, необходимые в случае возникновения аллергической реакции. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:** исследования о влиянии вакцины M-M-P II® на способность управлять транспортными средствами, а также работать с механизмами не проводились. Следует рекомендовать вакцинированным воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами при развитии у них нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность к выполнению данных действий. **Побочное действие:** общие расстройства: паникулит; атипичные формы кори; лихорадка; обмороч; головная боль; головокружение; недомогание; раздражительность. Нарушения со стороны сосудов: васкулит. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит; диарея; рвота; паротит; тошнота. Эндокринная система: сахарный диабет. Нарушения со стороны лимфатической системы: тромбоцитопения (см. раздел «Осторожность»). Нарушения со стороны иммунной системы: сообщалось об анафилактических и анафилоидных реакциях, а также о связанных с ними явлениях, таких как ангионевротический отек (включая периферические отеки или отек лица) и бронхоспазм у лиц с аллергией или без аллергии в анамнезе. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия и/или артрит (см. ниже); миалгия. Артралгия и/или артрит: артралгия и/или артрит (обычно транзиторные и редко хронические), а также полиневрит являются характерными симптомами при инфицировании диким типом краснухи и вирусурису по частоте и тяжести в зависимости от стороны нервной системы. Наиболее выражены у взрослых женщин, а наименее выражены у детей и преульгративного возраста. Хронический артрит считается с инфекцией паразитическим и связан с персистенцией вируса и/или вирусных антигенов, определяемых в тканях тела. У вакцинированных лиц хронические симптомы со стороны суставов развиваются редко. У детей реакции со стороны суставов после вакцинации встречаются редко и являются кратковременными. У женщин частота артрита и артралгии обычно выше, чем у детей (женщины: 12-26%; дети: 0-3%), а реакции, как правило, более выражены у более длительных. Симптомы могут персистировать в течение нескольких месяцев и в редких случаях в течение нескольких лет. У девочек-подростков реакции со стороны суставов выявляют чаще, чем у детей, но реже, чем у взрослых женщин. Даже у женщин старше 35 лет эти реакции в целом хорошо переносятся и редко влияют на качество жизни. Нарушения со стороны нервной системы: энцефалит; энцефалопатия (включая коревую энцефалит (с включением лямпы) (см. раздел «Противопоказания»)), подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСЦЗ), синдром Гийена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит, поперечный миелит, фебрильные судороги; судороги без лихорадки или судорожные припадки; атаксия; полиневрит; полинейропатия; паралич зрительного нерва; парестезия. Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСЦЗ): сообщалось о развитии ПСЦЗ у детей с отсутствием данных об инфицировании диким штаммом вируса кори в анамнезе, но получавших вакцинацию против кори. Некоторые из этих случаев могли быть вызваны недиагностированной инфекцией в период до жизни или, возможно, вакцинацией против кори. Национальные расчеты о распространенности вакцинации против кори показывают, что связь между ПСЦЗ и вакцинацией против кори соответствует соотношению 1 случай на миллион распространенных доз. Это значительно меньше частоты развития ПСЦЗ при заболевании корью, вызванной диким штаммом вируса, которая составляет 6-22 случая на миллион случаев кори. Результаты ретроспективного случай-контроль исследования, проведенного Центром по Контролю и Профилактике Заболеваний США, позволяют предположить, что вакцинация защищает от развития ПСЦЗ путем предотвращения заболевания кори, которая характеризуется высоким риском развития ПСЦЗ. Асептический менингит: сообщалось о развитии асептического менингита после использования вакцины против кори, паротита и краснухи. Хотя была продемонстрирована причинная связь между штаммом паротита Ulahe и асептическим менингитом, нет данных, которые бы свидетельствовали о существовании причинно-следственной связи между штаммом паротита Jeryl Lynn и асептическим менингитом. Значительное количество случаев асептического менингита, энцефалит/энцефалопатия: на каждые 3 миллиона доз вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита, произведенной компанией Мерк Шарп и Доум, приходится примерно один случай энцефалит/энцефалопатия. Пострегистрационное наблюдение, продолжавшееся с 1978 г., свидетельствует о том, что о серьезных нежелательных явлениях, таких как энцефалит/энцефалопатия, по-прежнему сообщается редко. Риск возникновения таких серьезных неврологических заболеваний после введения живой вирусной вакцины для профилактики кори остается намного меньшим, чем риск возникновения энцефалит/энцефалопатия после перенесенного заболевания диким типом вируса кори (один на тысячу случаев заболевания). У лиц с тяжелым иммунодефицитом, непреднамеренно привитых коревой вакциной, регистрировались случаи коревой энцефалит с телами – включением лямпы и случаи летального исхода как прямого следствия диссеминированной инфекции, вызванной вакцинным вирусом (см. раздел «Противопоказания»). Также сообщалось о диссеминированной инфекции, вызванной вакцинными вирусами паротита и краснухи. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмония; пневмонит (см. раздел «Противопоказания»); боль в горле; кашель; ринит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса – Джонсона; многоформная эритема; крапивница; сыпь; сыпь, напоминающая корьевую; зуд. Местные реакции, включающие чувство жжения и/или покалывания в месте инъекции; волдыри или гиперемия в месте введения; покраснение (эритема); отек; уплотнение; болезненность; образование везикул в месте введения, тугоуплотнение, пупурпу Шенлейна-Генوخа; острый гемолитический отек у детей грудного возраста. Нарушения со стороны органов зрения: нарушение зрения; некроосклероз; потеря слуха; средний отит. Нарушения со стороны органа зрения: ретибит; неврит; зрительный неврит; конъюнктивит. Мочеполовая система: эпидидимит; орхит. Прочие: редко сообщалось о смерти по разным, порой неизвестным, причинам, последовавшей после введения вакцины против кори, паротита и краснухи; тем не менее, среди здоровых лиц не была установлена причинно-следственная связь (см. раздел «Противопоказания»). В опубликованном пострегистрационном исследовании, проведенном в Финляндии и охватившем 1,5 миллиона детей и взрослых, получивших вакцинацию препаратом M-M-P II® в период с 1982 по 1993 гг., отсутствовали сообщения о летальных исходах или длительных осложнениях. **Клинически значимые лекарственные взаимодействия:** введение иммуноглобулинов совместно с вакциной M-M-P II® может нарушить ожидаемый ответ. Вакцины следует отложить на 3 месяца или провести за 4 недели до введения иммуноглобулинов человека, а также переливания крови или плазмы. **Применение с другими вакцинами:** Вакцину M-M-P II® следует назначать за 1 месяц до или через 1 месяц после введения других живых вирусных вакцин. Вакцину M-M-P II® применяли одновременно с конъюгированной инактивированной вакциной против гемифильной инфекции типа В (Haemophilus influenzae type B) и живой аттенуированной вакциной против ветряной оспы, при этом вакцины вводились разными шприцами в разные участки тела. Не было обнаружено нарушения иммунного ответа на вводимые антигены, а характер, частота и выраженность побочных реакций были сходными с таковыми при введении вакцин по отдельности. Применение АКДС (вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1
Тел.: +7 495 916-7100, Факс: +7 (495) 916-7094,
www.msdr.ru



RU-MMR-00040 от 09.2021

Реклама

нимесулид **Нимесил**®



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



🎯 **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}**



🎯 **Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}**

🎯 **Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶**

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (5): 177-182
2. K. D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137
3. Bianchi M., Broggin M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46
4. Baracchini, A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1: 34-9 (in vitro)
6. Castellaque J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (в т.ч. боль 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 атипичная мигрень. 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 риска для каждого пациента.** **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или компонентам препарата; гипертриглицеридемия в анамнезе, связанная с применением АСК или других НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью АСК и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); хронические воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения АКШ; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; икота/боль в желудке или двенадцатиперстной кишке в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, в том числе связанное с предыдущей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и грудное вскармливание; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** АГ, сахарный диабет компенсированных средней недостаточности УРС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), инфекции, вызванные П. аэрофилис в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянтами, антиагрегантами, пероральными глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® (ПН011418/01-1/08/00).

Информация для специалистов здравоохранения. Отсутствует по рецепту. РБ_НМ-02-2021-v1.press. Одобрено 01.2021. Срок действия до 01.2023.

ООО «Берлин-Хеми/АМНарин» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Бизнес на набережной», Блок Б.

Тел: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ