



Остеоартрит и боль в спине: от теории к повседневной практике. Основы комплексной терапии и реабилитации

Социальная значимость остеоартрита обусловлена широкой распространенностью заболевания, связанной с ним преждевременной потерей трудоспособности, высокой частотой инвалидизации и резким снижением качества жизни. В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Биотехнос», были представлены современные данные о патогенезе остеоартрита, в частности роли провоспалительных цитокинов в деградации хряща, рассмотрены возможности симптоматической и патогенетической терапии.



Д.м.н., профессор
В.И. Мазуров

Остеоартрит (ОА) – одно из наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваний. Согласно статистике, которую привел академик РАН, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург), им страдают около 50% людей старше 60 лет во всем мире. Ожидается дальнейший рост заболеваемости в связи со старением населения и высокой частотой ожирения. По некоторым

Проблемы остеоартрита в практике терапевта: что нового

данным, к 2030 г. ОА будет лидировать среди причин инвалидизации в общей популяции.

ОА принято разделять на первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний. При локальной форме первичного ОА поражаются один или два сустава (суставы кистей, позвоночника, коленные, тазобедренные суставы), а при генерализованной – три и более различных суставных групп. Самой частой и характерной локализацией первичного ОА являются коленные суставы (46%) и суставы кистей рук (16%). Вторичный ОА может развиваться вследствие ряда причин: предшествующей травмы сустава, врожденной дисплазии опорно-двигательного аппарата (синдрома гипермобильности, болезни Пертеса), метаболических нарушений (ожирения, охроноза, болезни Вильсона – Коновалова, Гоше), эндокринопатий (сахарного диабета, акромегалии, гиперпара-

тиреоза, гипотиреоза), болезней отложения кальция и др.

В зависимости от этиологических и патогенетических механизмов, а также клинических особенностей выделяют различные фенотипы ОА: генетически детерминированный, эстрогензависимый, возраст-ассоциированный, посттравматический и метаболический, в том числе диабет-индуцированный. Каждый фенотип требует особой терапевтической тактики, поэтому понимание особенностей фенотипических вариантов течения ОА позволяет индивидуализировать лечение. Если ранее ОА рассматривали как дегенеративный процесс и неизбежный результат старения организма, то сегодня считается, что ОА – это аномальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной, соединительнотканной), определяемое провоспалительными медиаторами: интерлейкинами 1-бета, 6, 8, 17, фактором некроза опухоли альфа¹.

¹ Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017. Т. 1. № 1. С. 26–30.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

В хондроцитах эти цитокины повышают синтез протеиназ, особенно металлопротеиназ, снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, оказывающих токсическое действие на хрящ. В развитии воспаления участвуют и другие медиаторы, в частности простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты. Существенную роль в прогрессировании дегенерации хряща играет нарушение синтеза анаболических медиаторов – инсулиноподобного фактора роста I и трансформирующего фактора роста, в результате чего катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими.

Профессор В.И. Мазуров охарактеризовал общие подходы к лечению ОА, подчеркнув значимость нелекарственных методов. Так, снижение индекса массы тела всего на 4% приводит к уменьшению интенсивности болевого синдрома на 25%. Кроме того, пациентам с ОА рекомендуется поддерживать достаточную физическую активность, при этом избегая интенсивной нагрузки на суставы. В медикаментозном лечении ОА применяется широкий спектр различных групп лекарственных средств. Среди них препараты местного (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и системного действия (парацетамол/НПВП, симптоматические препараты замедленного действия, структурно-модифицирующие хрящ (Symptomatic Slow-Active Drug in Osteoarthritis – SYSADOA), дулоксетин, опиоидные анальгетики), а также препараты для внутрисуставного введения (глюкокортикоиды, гиалуроновая кислота).

Лечение ОА начинают с быстродействующих обезболивающих препаратов, преимущественно с НПВП. Благодаря противовоспалительному, анальгетическому и жаропонижающему эффекту, они способствуют уменьшению боли и улучшению функции суставов. Эта группа лекарственных средств широко представлена на российском фармацевтическом рынке. Выбирая конкретный препарат, следует руководствоваться отечественными клиническими рекомендациями по рациональному использованию НПВП² и учитывать индивидуальный риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с ОА чаще, чем в популяции, страдают ишемической болезнью сердца (87,4%), артериальной гипертензией (44,6%), гастритом и гастроудоденитом (36,6%), ожирением (21,1%). При высокой коморбидности препаратами выбора могут стать умеренно селективные НПВП, которые обладают улучшенным профилем безопасности по сравнению с неселективными. Одним из таких НПВП является мелоксикам. Он благоприятно влияет на метаболизм хрящевой ткани и наряду с ацеклофенаком и кетопрофеном относится к НПВП, обладающим хондропротективным эффектом. Мелоксикам оказывает анаболическое действие, ингибирует интерлейкины 1-бета и 6, фактор некроза опухоли альфа, экспрессирует факторы роста, включая трансформирующий фактор роста I, инактивирует свободные радикалы, подавляет высвобождение лизосомальных ферментов, тормозит апоптоз хондроцитов, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты³.

В этой связи назначение мелоксикама может иметь преимущества при ОА. Профессор В.И. Мазуров подчеркнул, что НПВП нужно применять длительными курсами, а не в режиме «по требованию», поскольку у больных ОА с постоянным приемом НПВП частота обострений меньше, чем у пациентов с ОА, принимавших НПВП в интермиттирующем режиме.

Из группы SYSADOA докладчик выделил оригинальный препарат Алфлутоп. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща (хондроитин-4 сульфат, хондроитин-6 сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), глюкуроновая кислота, глицерофосфолипидные соединения, миоинозитолфосфаты, аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Алфлутоп блокирует процессы дегенерации матрикса хряща, снижая уровень катаболизма в матриксе и уровень свободных радикалов, а также поддерживает физиологическое соотношение между процессами анаболизма и катаболизма в хряще, активируя биосинтез структурных белков внеклеточного матрикса за счет увеличения уровня трансформирующего фактора роста бета (цитокина, подавляющего воспалительный процесс). В российском многоцентровом слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании на фоне приема Алфлутопа отмечалось снижение уровня маркера дегенерации хряща С-концевых перекрестных телопептидов коллагена II типа (СТХ-II)⁴. Исходя из полученных

Неврология

² Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. Прил. 1. С. 1–29.

³ Бадокин В.В. Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе // Современная ревматология. 2009. Т. 3. № 4. С. 81–87.

⁴ Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.



XIII Национальный конгресс терапевтов

результатов, включая данные рентгеновской визуализации, был сделан вывод о структурно-модифицирующем эффекте Алфлутопа при ОА коленных суставов.

Еще один представитель SYSADOA – диацереин. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста интерлейкина 1, чтобы блокировать этот провоспалительный цитокин. Диацереин ингибирует выработку и активность интерлейкина 1, подавляет экспрессию рецепторов к нему на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к этому цитокину. Проанаболическое действие

препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста бета-1 и бета-2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. У пациентов с ОА коленных суставов прием диацереина способствовал быстрому и значимому уменьшению болевого синдрома и скованности, улучшению функционального состояния суставов. Плейотропные эффекты препарата позволили не только снизить массу тела, но и улучшить течение состояний, ассоциированных с метаболичес-

ким синдромом. На фоне лечения наблюдалось достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты⁵. Важное преимущество диацереина – возможность назначения пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и имеющим противопоказания к приему НПВП⁶.

Таким образом, терапия ОА представляет собой сложную, но выполнимую задачу, поскольку в настоящее время есть целый ряд эффективных и безопасных препаратов и для симптоматического, и для патогенетического лечения.



Д.м.н., профессор
А.М. Лиля

Профессор, д.м.н. Александр Михайлович ЛИЛЯ (директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва) подчеркнул, что ОА – не просто патология хрящевой ткани, а патология всего сустава. Как сердечная недостаточность возникает в результате первич-

Комплексный подход к лечению остеоартрита. Открываем новые возможности

ного поражения эндокарда, миокарда или перикарда, в каждом случае приводя к застойной сердечной недостаточности, так и недостаточность сустава развивается вследствие первичных нарушений в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах, в каждом случае вызывая синдром, который врачи определяют как ОА⁷. В этой связи очевидно, что терапия должна быть направлена на все звенья патогенеза ОА.

Оптимальная схема лечения ОА, по мнению профессора А.М. Лилы, представлена в рекомендациях Европейского общества клиницистов и экономических аспектов остеопороза, остео-

артрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата⁸. Значимое место в терапии ОА занимают SYSADOA, которые не только улучшают функциональную активность хряща, но и позволяют предотвратить хронизацию болевого синдрома. Известно, что SYSADOA не уступают НПВП по эффективности обезболивания. Так, применение хондроитина сульфата вместе с глюкозамина гидрохлоридом продемонстрировало сравнимую с целекоксибом эффективность у пациентов с ОА коленного сустава и сильной болью при лучшей безопасности⁹. Кроме того, использование этой комбинации замедляло потерю хрящевой ткани¹⁰.

⁵ Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 2. С. 157–163.

⁶ Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП // Поликлиника. 2015. № 5-1. С. 33–38.

⁷ Brandt K. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 5th ed. West Islip, NY: Professional Communications, 2010.

⁸ Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.

⁹ Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 37–44.

¹⁰ Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 3. P. 547–556.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Важно, что длительная терапия глюкозамина сульфатом снижает кумулятивный риск тотального эндопротезирования ($p = 0,026$)¹¹. Раньше считалось, что радикальное хирургическое вмешательство – панацея для пациента с ОА. Однако оказалось, что после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава у 46% пациентов сохранялся болевой синдром, а у 15% он стал еще более выраженным, чем до операции. Поэтому сегодня рекомендуется прибегать к хирургическому вмешательству, только если исчерпаны возможности консервативной терапии.

Существует мнение, что фармакотерапия при ОА позволяет контролировать боль, но не влияет на прогрессирование заболевания. Однако это не так. Установлено, что Алфлутоп ингибирует активность агрегганазы ADAMTS-4 – матричной металлопротеиназы, которая приводит к разрушению хрящевой ткани. Кроме того, пре-

парат повышает содержание фермента HAS1 (ответственного за синтез гиалуроновой кислоты, поддержание гомеостаза матрикса хряща), регулирует гомеостаз матричных белков хрящевой ткани¹². В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании был доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов. Препарат замедлял рентгенологическое прогрессирование ОА (сужение суставной щели и рост остеофитов) и уменьшал деградацию матрикса суставного хряща⁴. Диацереин также способен замедлять прогрессирование ОА. Препарат внутривенно блокирует активацию ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), тем самым уменьшая выработку провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса¹³.

Статистически значимое улучшение, достигнутое у больных ОА коленного сустава через месяц от начала терапии диацереином, сохранялось до конца лечения¹⁴. Более того, состояние пациентов улучшалось в течение двух месяцев после прекращения лечения (эффект последствия), что немаловажно с учетом хронического течения заболевания. В заключение профессор А.М. Лиля отметил, что в ближайшей перспективе можно ожидать появления в клинической практике новых лекарственных средств. В настоящее время проходят испытания препараты, регулирующие метаболизм хряща, замедляющие его деградацию: наночастицы, содержащие диацереин, ингибитор ADAMTS-5, группа «малых» молекул, ингибитор Wnt-пути. Кроме того, ведутся разработки устройств, которые, механически разгружая коленный сустав, позволят повышать его функциональную активность без эндопротезирования.

Что важно знать практикующему врачу, когда на приеме пациент с болью и остеоартритом. Взгляд ревматолога

На методах диагностики и лечения ОА мелких суставов кистей сфокусировала выступление к.м.н. Елена Александровна ТАСКИНА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва), отметив, что ОА этой локализации чаще страдают женщины

и пациенты старшего возраста. ОА мелких суставов кистей характеризуется болью, скованностью и ограничением движений в дистальных межфаланговых суставах. Еще один признак – остеофиты на боковых поверхностях дистальных межфаланговых суставов (узелки Гебердена) и тыльно-боковой поверхности



К.м.н.
Е.А. Таскина

¹¹ Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.

¹² Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Rom. Biotechnol. Letters. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.

¹³ Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis // Inflammation. 2003. Vol. 27. № 4. P. 233–246.

¹⁴ Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 12. P. 4055–4064.



проксимальных межфаланговых суставов (узелки Бушара).

Для диагностики ОА суставов кистей рук широко применяются критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов. Они просты в использовании и при этом обладают высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (98%). Так, диагноз ОА мелких суставов кистей устанавливается при наличии следующих факторов:

- 1) боль или скованность (большинство дней предыдущего месяца);
- 2) костные разрастания двух и более суставов из десяти оцениваемых (первого запястно-пястного сустава обеих кистей, вторых и третьих дистальных межфаланговых суставов, вторых и третьих проксимальных межфаланговых суставов);
- 3) менее трех припухших пястно-фаланговых суставов;
- 4) (а) костные разрастания, включающие два и более дистальных межфаланговых сустава или (б) деформация одного и более суставов из десяти оцениваемых (см. п. 2).

Диагностика ОА не требует сложных инструментальных обследований, золотым стандартом считается обзорная рентгенография обеих кистей. К типичным признакам относятся сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. Лабораторные исследования крови, как правило, не проводятся. Они могут применяться для подтверждения или исключения сопутствующих заболеваний, а также для скрининга воспалительных артритов, когда имеют место выраженные воспалительные симптомы и признаки, преимущественно при поражении

нетипичных для ОА суставов. Особого внимания требует эрозивный ОА, наиболее трудный для дифференциальной диагностики и лечения и имеющий неблагоприятный прогноз. Он развивается в межфаланговых суставах и характеризуется такими рентгенологическими изменениями, как субхондральные эрозии, подвывихи и костные анкилозы.

Е.А. Таскина отметила, что первичный прием, наблюдение и ведение диспансерной группы больных ОА суставов кистей может осуществлять врач общей практики. Консультация ревматолога требуется, если выявляются нетипичная локализация эрозии (лучезапястные, вторые – пятые запястно-пястные суставы и др.), пациент моложе 50 лет, или если он старше 50 лет, но у него есть припухлости, поражение пястно-фаланговых или нескольких групп суставов, постоянная боль, псориаз.

При ОА мелких суставов кистей проводится комплексная терапия, включающая и нефармакологические, и медикаментозные методы. Однако до недавнего времени у европейских и американских экспертов не было единого мнения о целесообразности применения того или иного метода. В 2018 г. были представлены новые рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению ОА суставов кистей, основанные на данных, полученных за последние десять лет¹⁵.

Рекомендация 1. Необходимо проводить образовательные программы, направленные на обучение эргономическим методикам и использованию вспомогательных приспособлений, а также на увеличение физической ак-

тивности пациентов (уровень достоверности 1b, уровень убедительности рекомендаций А).

Рекомендация 2. Упражнения для улучшения функциональной способности и увеличения мышечной силы в кистях приводят к улучшению функции суставов и уменьшению выраженности боли в них и рекомендованы для каждого пациента (1a, А).

Рекомендация 3. Для облегчения боли в запястно-пястном суставе при ОА рекомендовано длительное ношение ортезов (1b, А).

Рекомендация 4. Локальная терапия предпочтительнее системного лечения в связи с меньшим риском развития неблагоприятных явлений. НПВП для местного использования являются препаратами выбора среди локальной фармакотерапии (1b, А). Как пояснила Е.А. Таскина, для достижения максимального эффекта необходимо разъяснить пациенту, что разовую дозу 0,5–1 г нужно наносить до четырех – шести раз в сутки на протяжении 14 дней.

Рекомендация 5. Симптоматические препараты быстрого действия, особенно НПВП, следует назначать для облегчения симптомов заболевания в течение ограниченного периода времени (по требованию) (1a, А).

Рекомендация 6. Хондроитин сульфат может использоваться у пациентов с ОА суставов кистей для облегчения боли и улучшения функции (1b, А). В подтверждение данного положения Е.А. Таскина привела результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по оценке структурномодифицирующего действия хондроитина сульфата при ОА суставов кистей¹⁶. Оказалось, что длительное применение хондроитина сульфата (в течение трех лет)

¹⁵ Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 1. P. 16–24.

¹⁶ Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA // Osteoarthritis Cartilage. 1998. Vol. 6. Suppl. A. P. 37–38.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

снижает риск прогрессирования ОА суставов кистей и развития эрозивного ОА. Хондроитин сульфат входит в состав Алфлутопа, который восстанавливает структурную целостность хряща, участвует в регуляции его метаболизма и блокирует процессы деградации матрикса хряща. Применение Алфлутопа при ОА узелковой формы приводило к статистически значимому снижению боли и, самое главное, улучшало функции суставов по Индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера¹⁷. Немаловажно, что Алфлутоп обладает благоприятным профилем безопасности, поскольку ОА часто страдают пожилые люди с коморбидными заболеваниями.

Рекомендация 7. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов не рекомендованы при ОА суставов кистей, но допустимо

их введение в межфаланговые суставы при наличии синовита (1a–1b, A).

Рекомендация 8. Пациентам с ОА суставов кистей не рекомендованы генно-инженерные биологические или базисные противовоспалительные препараты (1a, A).

Рекомендация 9. Хирургические методы лечения у пациентов с деформациями суставов кистей следует применять при неэффективности консервативной терапии. Трапецэктомия рекомендована при ОА первого запястно-пястного сустава, а артрорез/артропластика – при ОА межфаланговых суставов.

Рекомендация 10. Пациенты с ОА суставов кистей нуждаются в длительном наблюдении с учетом их индивидуальных особенностей.

В заключение доклада Е.А. Таскина отметила, что рекомендации EULAR размещены в открытом доступе, а потому и у врачей

Алфлутоп восстанавливает структурную целостность хряща, участвует в регуляции его метаболизма и блокирует процессы деградации матрикса хряща. Применение Алфлутопа при ОА узелковой формы приводило к статистически значимому снижению боли и улучшению функции суставов. Немаловажно, что Алфлутоп обладает благоприятным профилем безопасности, поскольку ОА часто страдают пожилые люди с коморбидными заболеваниями

общей практики, и у ревматологов теперь есть руководство к действию при ведении пациентов с ОА мелких суставов кистей.

Клинико-лабораторные особенности некоторых ревматических заболеваний во время беременности

Многие ревматические заболевания поражают преимущественно женщин репродуктивного возраста, и беременность у них является возможным и желанным событием. «Важно планировать беременность, чтобы она пришлась на период ремиссии или низкой активности болезни. Беременность, наступившая при обострении ревматического заболевания, резко повышает риск неблагоприятных исходов, осложнений в перинатальном или послеродовом периоде», – пояснил к.м.н. Евгений Александрович ТРОФИМОВ (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург).

Необходимо понимать, как гестация сказывается на течении

ревматических заболеваний и, наоборот, как они влияют на беременность и исход родов. Так, беременность у женщин с ревматоидным артритом способствует клиническому улучшению течения заболевания в 48–75% случаев, вплоть до полной ремиссии в третьем триместре в 16–27% случаев, что обусловлено изменением иммунологического статуса и гормональной перестройкой. В первые три месяца после родоразрешения в 70–90% случаев наблюдается рецидив, по тяжести аналогичный состоянию пациентки до гестации. При хорошем контроле заболевания исходы беременности сопоставимы с таковыми в общей популяции. Следствием наступления беременности на фоне высокой активности заболевания может



К.м.н.
Е.А. Трофимов

стать высоким риск преждевременных родов и задержки внутриутробного развития.

При анкилозирующем спондилоартрите вероятность улучшения состояния во время беременности меньше, чем при ревматоидном артрите. Как правило (в 60–70% случаев), активность заболевания не меняется, но обострение может случиться в любом триместре. Результатом

¹⁷ Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения Алфлутопа в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2005. № 5. С. 64–66.



наступления беременности в активную фазу заболевания может стать замершая беременность или самопроизвольный аборт. На течение системной склеродермии беременность не оказывает существенного влияния. В свою очередь исходы беременности в значительной мере определяются степенью активности заболевания на момент зачатия и характером течения заболевания. Среди наиболее грозных осложнений – низкая масса тела новорожденного, преждевременные роды, потеря беременности. Беременность ухудшает течение системной красной волчанки (частота обострения, по разным данным, колеблется от 13 до 67%) и антифосфолипидного синдрома, которые в свою очередь увеличивают риск неблагоприятных исходов гестации. Среди негативных последствий системной красной волчанки – высокая частота самопроизвольных абортов, преждевременных родов, мертворождений и гипотрофий новорожденных, а также высокий процент аномалий родовой деятельности и послеродовых осложнений. Обнаружение антифосфолипидных антител у беременных с системной красной волчанкой в большинстве случаев коррелирует с осложнениями в период гестации и после родов и является одной из главных причин перинатальной смертности. Важно корректировать терапию, которая проводится в прегравидном

периоде и во время беременности. Часто наблюдаются две крайности: или пациентки не получают оптимального лечения в период гестации, или уже принимают препараты, несовместимые с вынашиванием ребенка. Например, использование метотрексата и лефлуномида при беременности может приводить к развитию врожденных дефектов у плода. В этой связи терапию цитостатиками необходимо прекратить за шесть – восемь месяцев до предполагаемого зачатия. НПВП, будучи ингибиторами циклооксигеназы 2, могут блокировать/модифицировать овуляцию, а потому должны быть отменены при проблемах с репродуктивной функцией. Кроме того, прием НПВП во время зачатия или на ранних сроках беременности ассоциируется с повышенным риском выкидыша. В целом, в список разрешенных при беременности противоревматических препаратов входят:

- парацетамол до 1000 мг/сут (II и III триместр) (категория тератогенности В);
- ибупрофен до 800 мг/сут (II и III триместр) (категория тератогенности В);
- преднизолон до 7,5 мг/сут (категория тератогенности В и С);
- преднизолон 15 мг/сут (категория тератогенности С и D);
- диклофенак до 75 мг/сут (до 30-й недели категория тератогенности С, после 30-й недели категория тератогенности D).

По данным, которые представил Е.А. Трофимов, назначение ибупрофена, парацетамола и даже метилпреднизолона в дозе до 7,5 мг позволяет уменьшить болевые ощущения, хорошо контролировать активное заболевание, не приводя к развитию фатальных патологий у ребенка в течение 12 месяцев после рождения.

Ввиду частого обострения ревматоидного артрита в первые месяцы после родов, пациентки нуждаются в адекватной терапии во время лактации. В этот период безопасным считается применение глюкокортикостероидов, НПВП, парацетамола. Сульфасалазин совместим с грудным вскармливанием, но его не стоит назначать при гипербилирубинемии у новорожденного. Ингибиторы фактора некроза опухоли поступают в грудное молоко, но их применение считается совместимым с кормлением грудью.

В заключение Е.А. Трофимов еще раз отметил необходимость планирования беременности у женщин, страдающих ревматическими заболеваниями. При назначении терапии таким пациенткам до/во время беременности и грудного вскармливания нужно соблюдать основной принцип: лечение должно эффективно предотвращать или подавлять активность заболевания у матери и не представлять риска для плода/ребенка.

Неврология



Д.м.н., профессор
А.Б. Данилов

Современный взгляд на механизм боли. Выбор необходимой терапии

Профессор, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) сфокусировал внимание на роли цитокинов в дегенерации межпозвоночного диска, развитии дискогенной боли, патогенезе боли при радикулопатии и фасеточном

синдроме, а также в поддержании локального и системного воспаления.

Дегенерация межпозвоночного диска может быть вызвана генетической предрасположенностью, избыточной массой тела, старением, курением, чрезмерными нагрузками. По мере течения дегенеративного процесса клет-



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

ки диска генерируют воспалительную реакцию, высвобождая большое количество воспалительных факторов, в частности провоспалительных цитокинов, в пульпозном ядре и фиброзном кольце. Одним из ключевых факторов воспаления является интерлейкин 1-бета, стимулирующий синтез циклооксигеназы 2, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа, а также металлопротеиназ (MMP, ADAM, TSs), которые разрушают структуру диска и угнетают продукцию протеогликанов. Мигрируя к наружной части фиброзного кольца и щели замыкательной хрящевой пластины, провоспалительные факторы (интерлейкины 1, 6, 8) стимулируют болевые рецепторы (свободные нервные окончания) и вызывают боль¹⁸. К основным патофизиологическим механизмам дискогенной боли относятся патологический ангио- и нейрогенез в межпозвонковом диске, в норме аневральном и аваскулярном. «Чем активнее воспалительный процесс и выше концентрация провоспалительных цитокинов и медиаторов, тем выраженнее боль и быстрее прогрессирует болезнь», – пояснил А.Б. Данилов.

Было показано, что фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 1 способствуют развитию артропатии и хронической суставной боли¹⁹. У пациентов с болью отмечался повышенный уровень интерлейкинов 1 и 6 в пульпоз-

ном ядре и фиброзном кольце²⁰. В другом исследовании у пациентов с болевой радикулопатией повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6 наблюдался уже в плазме крови²¹. Значит, интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа связаны не только с локальным воспалением в межпозвонковом диске, но и с системным воспалением. Следует отметить, что системное воспаление является своеобразным фундаментом коморбидности – оно может лежать в основе таких заболеваний и состояний, как ожирение, сахарный диабет, хроническая боль, депрессия, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

С учетом этих представлений возник определенный интерес к лекарственным средствам, обладающим противовоспалительными свойствами и способным тормозить процессы воспаления внутри диска, препятствуя его дегенерации и развитию дискогенной боли. Одним из таких препаратов является Алфлутоп. В исследованиях *in vitro* показано, что Алфлутоп на 16% снижал внеклеточное высвобождение интерлейкина 6 в культуре хондроцитов и на 35% – интерлейкина 8. Это хемокин, устанавливающий хемотаксический поток к суставной поверхности и усиливающий воспалительный процесс за счет присоединения лимфоцитов и нейтрофилов²². В другом исследовании на фоне использования

Алфлутопа происходило снижение высвобождения фактора роста эндотелия сосудов на 56%²³. Приведенные факты указывают на то, что препарат значимо влияет на цитокиновые механизмы воспаления при ОА и дегенерации межпозвонкового диска.

Хондроитин сульфат, входящий в состав Алфлутопа, подавляет нейрогенез в пораженных межпозвонковых дисках – основной источник возникновения дискогенных болей при остеохондрозе. Известно, что при уменьшении уровня хондроитина сульфата (и активизации хондроитиназы) значительно увеличивалось среднее количество нейронов, врастающих через фиброзное кольцо в студенистое пульпозное ядро²⁴. И наоборот, повышение уровня хондроитина сульфата под действием специфической терапии способствовало дозозависимому уменьшению относительной плотности нейронов²⁵. Это также может свидетельствовать о способности Алфлутопа опосредованно влиять на патогенетические звенья развития дискогенной боли в спине.

В последние годы опубликовано несколько исследований, посвященных изучению эффективности Алфлутопа при ОА и болях в спине. Показано, что лечение Алфлутопом способствовало стойкому уменьшению болевого синдрома, расширению функциональных возможностей и увеличению подвижности позвоноч-

¹⁸ Данилов А. Перспективы патогенетической фармакотерапии боли в спине // *Manage Pain*. 2017. № 3. С. 13–16.

¹⁹ Schaible H.G., Schmelz M., Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58. № 2. P. 323–342.

²⁰ Andrade P., Hoogland G., Garcia M.A. et al. Elevated IL-1 β and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain // *Eur. Spine J.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 714–720.

²¹ Kraychete D.C., Sakata R.K., Issy A.M. et al. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study // *Sao Paulo Med. J.* 2010. Vol. 128. № 5. P. 259–262.

²² Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий // *Manage Pain*. 2017. № 2. С. 49–53.

²³ Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. The „in vitro” effect of Allflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation // *Analele AOSR*. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–18.

²⁴ Johnson W.E., Caterson B., Eisenstein S.M. et al. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro // *Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 46. № 10. P. 2658–2664.

²⁵ Chan C.C., Wong A.K., Liu J. et al. ROCK inhibition with Y27632 activates astrocytes and increases their expression of neurite growth-inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans // *Glia*. 2007. Vol. 55. № 4. P. 369–384.

Неврология



XIII Национальный конгресс терапевтов

ника у пациентов с хронической вертеброгенной люмбоишалгией²⁶. Терапевтический эффект Алфлутопа проявился уже в течение первых двух недель после начала лечения и нарастал в течение трех месяцев после завершения курса терапии. В другом исследовании после курса лечения Алфлутопом была установлена

положительная динамика порога боли и ноцицептивного рефлекса у пациентов с хронической болью в спине, что, по мнению авторов, указывало на улучшение функционального состояния систем контроля боли на фоне лечения этим препаратом²⁷.

Таким образом, в исследованиях была продемонстрирована

способность Алфлутопа влиять на ключевые звенья патогенеза дискогенной боли в спине, что обуславливает целесообразность его включения в комплексную терапию боли в спине в качестве лекарственного средства, действующего на элементы неспецифического (цитокинового) воспаления в диске.



К.м.н.
Н.Г. Правдюк

Начало XX в. было ознаменовано активным изучением патологии костно-суставного аппарата. Как отметила к.м.н. Наталья Григорьевна ПРАВДЮК (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва), в качестве причины боли в спине рассматривалось и инфекционное, и механическое повреждение нервного корешка. В России долгое время господствовала теория остеохондроза как многофакторного дегенеративного заболевания позвоночно-двигательного сегмента, первично поражающего межпозвонокый диск, а вторично – другие отделы позвоночника, опорно-двигательного аппарата и нервную систему. За рубежом в это время начал использоваться термин «остеоартроз позвоночника», или «спондилез», для обозна-

Спондилоартроз – эволюция представлений и обоснование комплексной терапии

чения всего спектра дегенеративных изменений в межпозвонокых дисках, замыкательных пластинах тел позвонков и фасеточных суставах²⁸.

Первое десятилетие XXI в. Всемирная организация здравоохранения объявила «Декадой заболеваний костей и суставов». Правительства многих стран мира, в том числе России, поддержали эту инициативу и осуществили целый комплекс мероприятий по снижению заболеваемости и повышению эффективности реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В 1999 г. академик РАМН В.А. Насонова делегировала разработку научного направления в ревматологии по проблеме боли в спине кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Сотрудники кафедры провели целый ряд исследований. В том числе была описана концептуальная модель генетических взаимодействий при дегенерации межпозвоноквого диска. Обнаружены гены, ответственные за нарушение структур и дегенеративные свойства диска,

а также гены, ответственные за появление и поддержание болевого синдрома. Оказалось, что 71% пациентов молодого возраста 18–35 лет с дегенеративной болезнью диска носители двух или трех неблагоприятных аллелей кандидатных генов (IL1 β CC, IL6 CC, Col1A1 GG) одновременно.

Говоря о патогенезе болевого синдрома, ассоциированного со спондилоартрозом (артрозом апофизальных и дугоотростчатых суставов) и дегенеративными поражениями позвоночника, Н.Г. Правдюк обозначила две ключевые мишени таргетной терапии. Первая – асептическое воспаление, которое ведет к последующим дегенеративным изменениям в матриксе хряща. На него можно повлиять с помощью НПВП, среди которых докладчик выделила мелоксикам. Он подавляет продукцию простагландина E₂ – центрального медиатора как острого, так и хронического воспаления, оказывая выраженное противовоспалительное действие. Кроме того, мелоксикам преимущественно ингибирует циклооксигеназу 2, а потому обладает низким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Вторая мишень – деградация экстрацел-

²⁶ Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 80–84.

²⁷ Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 2. С. 26–29.

²⁸ Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дегенеративное поражение позвоночника: представления о болезни, подходы к терапии (собственные данные) // Современная ревматология. 2008. Т. 2. № 3. С. 30–35.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



БИОТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



люлярного матрикса (межпозвоночного диска, замыкательных пластин фасеточных суставов). В этой связи представляется целесообразным применение препаратов, способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры, – SYSADOA, и в частности Алфлутопа. Он характеризуется широким спектром специфических свойств. Среди них – торможение деградации хряща (ингибирование экспрессии протеиназ, гиалуронидазы), усиление катаболических процессов (увеличение синтеза агрекана и гиалуроновой кислоты), противовоспалительный (снижение экспрессии интерлейкинов 6, 8, фактора роста эндотелия сосудов, циклооксигеназы 2) и анти-

оксидантный (торможение выработки супероксидных радикалов) эффект, воздействие на фосфорно-кальциевый обмен (замедление резорбции костной ткани). В 2016 г. на восьмой Европейской выставке изобретений и инноваций золотая медаль была присуждена за исследование влияния Алфлутопа на хондроциты на генетическом, молекулярном и клеточном уровнях. Оказалось, что Алфлутоп снижает активность генов, кодирующих провоспалительные цитокины (интерлейкины 6, 8, 1). Кроме того, препарат дозозависимо стимулировал синтез ДНК и митоз хондроцитов, что позволяет предположить наличие у него выраженного хондрорепаративного действия.

В заключение Н.Г. Правдюк привела схемы применения Алфлутопа при различных типах ОА:

- ОА крупных суставов – внутрисуставно по 2 мл один раз в три дня (шесть введений) с последующим курсом внутримышечных инъекций по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней;
 - спондилоартроз – паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю (пять введений), после чего по 1 мл внутримышечно ежедневно на протяжении 20 дней;
 - генерализованный ОА – глубоко внутримышечно по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней.
- Курс лечения целесообразно повторять через шесть месяцев.

и структурно-модифицирующим действием, позволяют рекомендовать его применение в качестве базисного препарата при первичном и вторичном ОА различной локализации (коксартрозе, гонартрозе, артрозе мелких суставов), остеохондрозе, спондилезе.

По современным представлениям, в патогенезе ОА большое значение имеет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения противовоспалительного лечения. Диацереин обладает анальгезирующими противовоспалительными свойствами. Он ингибирует активность интерлейкина 1, который играет важную роль в развитии воспаления и деградации хряща при ОА. Кроме того, препарат подавляет действие других цитокинов (в том числе интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), замедляет синтез металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы), которые способствуют повреждению хрящевой ткани. При длительном применении диацереин стимулирует синтез протеогликанов, но не влияет на синтез простагландинов, а следовательно, не приводит к развитию таких побочных эффектов, как НПВП-гастропатия и тромбообразование. *

Заключение

В рамках симпозиума были рассмотрены возможности медикаментозной терапии ОА. Как известно, купирование боли как синдрома, который больше всего беспокоит пациента, является одной из приоритетных задач лечения ОА. Адекватное обезболивание – залог в том числе предотвращения развития дегенеративных изменений и коморбидных состояний. Для подавления воспалительных изменений суставов и купирования болевого синдрома наиболее широко используются НПВП. При выборе конкретного препарата необходимо учитывать потенциальные гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые риски, а также возможные гепато- и нефротоксические нежелательные явления. Оптимальным НПВП по соотношению эффективности и безопасности, по мнению докладчиков, является мелоксикам. Его сильное противовоспалительное действие установлено на всех стандартных моделях воспаления. Мелоксикам показан в стартовой терапии и симптоматическом лечении при ОА (артрозе, дегенера-

тивных заболеваниях суставов), ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите.

Особое место в спектре фармакологических средств, рекомендуемых при ОА, занимают SYSADOA, способные не только уменьшать выраженность симптомов, но и обладающие возможностью структурно модифицировать хрящ.

Хондропротектор Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его обезболивающий эффект. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях (в частности, восстановление структуры хряща). Имеющиеся данные о высокой клинической эффективности и безопасности препарата Алфлутоп, обладающего отчетливым симптом-