



# Opinion Leader

*лидер мнений*



**Современная медицина требует от врача любой специальности достаточных знаний по ведению пациентов с коморбидной патологией**

*Д. м. н., профессор*

**БАКУЛИН  
Игорь Геннадьевич**

**# 9 (38) 2020**

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД:  
РЕВМАТОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

# ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА В ПЕРИОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И. З. Гайдукова<sup>1,2</sup>В. И. Мазуров<sup>1,2</sup>О. В. Инамова<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург<sup>2</sup> ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** остеоартрит, «малое» воспаление, боль в суставах, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, SYSADOA, диафлекс, румалон

**Новая коронавирусная инфекция внесла изменения в понимание тактики ведения пациентов с остеоартритом (ОА), что связано с особенностями возраста больных, с необходимостью длительного применения препаратов из групп нестероидных противовоспалительных (НПВП) и медленно действующих болезнь-модифицирующих средств (SYSADOA), влияние которых на прогноз течения новой коронавирусной инфекции изучен слабо. Цель работы — на основании данных литературного обзора показать современные представления об оптимальной тактике лечения остеоартрита в период пандемии новой коронавирусной инфекции SARS COVID-19.**

**О**стеоартрит (ОА) — одно из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, приводящих к снижению качества и продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Тактика ведения больных с ОА, разработанная различными экспертными группами, довольно сильно различается — нет общего понимания значимости противовоспалительного лечения и предпочтений в выборе медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) [1–4]. Имеется единство представлений экспертов об ОА как о дегенеративно-дистрофическом заболевании с элементами «малого» воспаления, в патогенезе которого дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы протекают стадийно, усугубляя друг друга [5–7]. Постоянно возрастает понимание значимой роли воспаления в патогенезе ОА, современные рекомендации рассматривают возможность длительной противовоспалительной терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА, если польза для пациента превышает риск [3]. Воспаление проявляется клинически, выявляется лабораторно и с помощью визуализирующих методик (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография — МРТ). Воспаление является основой таких клинических проявлений ОА как боль, скованность, припухлость, местная гипертермия и нарушение функции сустава, определяет последующее прогрессирование повреждения хряща, субхондральной кости, менисков и связоч-

ного аппарата сустава [8–12]. Новая коронавирусная инфекция внесла изменения в понимание тактики ведения пациентов с ОА, что связано, во-первых, с особенностями возраста больных ОА (чаще встречается в старшей возрастной группе ≥65 лет, которая относится к самостоятельной группе риска неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции). Второй проблемой в лечении ОА в условиях коронавируса стала необходимость длительного применения препаратов из групп НПВП и SYSADOA, влияние которых на прогноз течения новой коронавирусной инфекции изучено слабо.

## МЕТОДЫ

Проанализированы данные литературного поиска в системе PubMed по применению основных групп НПВП и SYSADOA для лечения остеоартрита в условиях новой коронавирусной инфекции. Поиск проводили с применением слов: «коронавирусная инфекция», «остеоартрит», «НПВП», «SYSADOA» на русском и английском языках. Временные рамки поиска — 01.04.2020–01.09.2020. Из исследования исключали статьи без доступа к полному тексту, статьи на других языках (кроме русского и английского) и не соответствующие целям проводимого анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарно в ходе литературного поиска в системе PubMed было получено 224 ссылки, из них отобраны 12 полнотекстовых статей, в которых проанализирован опыт применения НПВП и SYSADOA у лиц с остеоартритом и их влияние на течение коронавирусной инфекции [12–18]. В 10 из 12 статей отмечено, что больные, применявшие НПВП (чаще всего ибупрофен) до заражения коронавирусной инфекцией демонстрируют большую частоту госпитализаций и неблагоприятных исходов (тяжелое течение пнев-

монии, искусственная вентиляция легких, смерть) по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП [12–18]. Указанные неблагоприятные исходы ряд авторов связывают с патогенетическими особенностями влияния НПВП на рецепторную функцию ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), что может увеличивать вероятность адгезии коронавируса к тканям организма, тем самым способствуя увеличению виремии и повышая риск развития тяжелой инфекции [18]. Другие авторы связывают увеличение вероятности неблагоприятных исходов при новой коронавирусной инфекции со способностью НПВП влиять на концентрацию простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), лежащего в основе патогенеза развития вирусных пневмоний [18]. Обсуждается и негативное влияние НПВП на вероятность тромбообразования — патогенетическую основу неблагоприятного течения и исходов COVID-19 [13–18]. Вместе с тем существует мнение, что НПВП самостоятельно не влияют на течение новой коронавирусной инфекции, это стигма наличия у пациента тяжелого коморбидного состояния, требующего постоянного медикаментозного лечения. А уже само по себе наличие коморбидного состояния определяет неблагоприятный исход инфекционного процесса.

Негативное влияние SYSADOA на течение COVID-19 не отмечено ни в одной из работ.

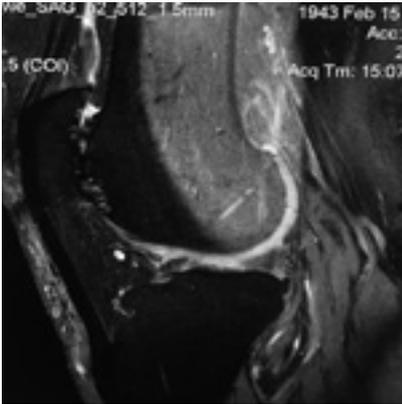
Таким образом, лицам с ОА в настоящий момент рекомендовано воздержаться от системной терапии НПВП. Вместе с тем очевидно, что угроза коронавирусной инфекции будет сохраняться еще некоторое время, несмотря на принимаемые беспрецедентные меры по ее ограничению. Также ясно, что пациенты с ОА не могут существовать длительно без медикаментозной поддержки ввиду воспаления в пораженных суставах, определяюще-

го болевого синдром [12]; срез МРТ с достоверными признаками ОА и воспалительных изменений представлен на рис. 1А и 1В.

Соответственно, актуальным становится вопрос предпочтительной противовоспалительной и хрящ-сберегающей терапии в условиях, когда нежелательно применение ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), к которым относятся традиционные НПВП.

При анализе данных литературных источников наиболее эффективной и безопасной в сложившейся эпидемиологической ситуации представляется противовоспалительная терапия с применением блокаторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), основной из которых при лечении ОА — диацереин. Диацереин (Диафлекс Ромфарм®) зарегистрирован в РФ как НПВП [19]. Вместе с тем, противовоспалительный эффект препарата обусловлен ингибированием ИЛ-1 и 6 — основных провоспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению воспаления, уменьшению синтеза агреккиназ и матричных металлопротеиназ, и, как следствие, — к торможению структурного ремоделирования сустава. Таким образом, Диафлекс одновременно представляет собой противовоспалительное и хондропротективное средство. Отсутствие влияния Диафлекса на ЦОГ, АПФ и простагландины делает его применение безопасным при COVID-19 [18, 19].

Усилить действие противовоспалительных средств можно путем применения SYSADOA. При этом с целью повышения биодоступности предпочтительнее применять парентеральные формы SYSADOA. Один из хорошо изученных и сочетающихся с противовоспалительными средствами препаратов — Румалон®, представляет собой комбинированный препарат животного происхождения, содержащий гликозаминогликан-пептидный комплекс [20].



А



В

Рис. 1  
 А — зоны субхондрального воспаления и вторичного синовита у пациента 1943 года рождения с первичным остеоартритом правого коленного сустава (МРТ, режим T2 FS), собственное наблюдение, с разрешения пациента;  
 В — зоны субхондрального склероза, сужения суставной щели, истончения хряща и остеофитов у пациента 1943 года рождения с первичным остеоартритом правого коленного сустава (МРТ, режим T1), собственное наблюдение, с разрешения пациента

Действие Румалона обусловлено совокупным действием его активных компонентов. Он нормализует обмен веществ в хрящевой гиалиновой ткани: усиливает биосинтез сульфатированных мукополисахаридов и коллагена, стимулирует регенерацию суставного хряща, уменьшает активность ферментов и тормозит катаболические процессы в хрящевой ткани [20]. Достоинство препарата в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции — в отсутствии у него протромбогенного эффекта, способствующего неблагоприятному течению инфекции. Напротив, следует помнить, что при одновременном применении Румалона с непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантными средствами и фибринолитиками возможно усиление их действия [20]. Тот факт, что препарат применяется курсами, представляется вы-

игрышным для пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе риска инфицирования коронавирусной инфекцией.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ОА — одна из самых актуальных в современной ревматологии. Наблюдается постоянный рост числа пациентов с ОА, что может быть связано с увеличением продолжительности жизни, изменением характера питания и двигательного режима современного человека [1–4]. У большого числа пациентов с ОА формируется выраженное повреждение суставов, что определяет необходимость в ортопедической или оперативной коррекции, а также снижает качество жизни больных [4, 6]. Рекомендации по коррекции образа жизни при ОА хорошо известны. В то же время проблемы лекарственной терапии ОА нельзя считать решенными, так как нет четкого понимания, какие пациенты нуждаются в лечении НПВП, а какие должны получать медленно действующие симптом-модифицирующие препараты или их комбинацию с НПВП [1, 2]. Изменение понимания сути остеоартрита и выделение так называемого «воспалительного» фенотипа ОА может быть существенным подспорьем в решении указанной проблемы [3, 6, 8, 9]. Можно предположить, что при наличии актив-

ного воспалительного компонента ОА максимально эффективны НПВП [3, 6]. Воспалительный процесс в коленном суставе при ОА, сопровождаемый интенсивным болевым синдромом, встречается у подавляющего большинства пациентов. Вместе с тем, с болью в первую очередь ассоциируется наличие субхондрального остеоита, а не синовита или теносиновита, которые, возможно, имеют вторичный компенсаторный характер. Так как большинство современных противовоспалительных препаратов оказывает преимущественное влияние на ЦОГ-2, рецепторы АПФ и простагландины, применение их у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода COVID-19 ограничено. Между тем, прерывание противовоспалительной терапии — неблагоприятный фактор, независимо ассоциирующийся с усилением болевого синдрома, прогрессированием необратимых структурных изменений сустава, снижением качества жизни и ее продолжительности. В этой связи предпочтительно применение противовоспалительной терапии за счет уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1, -6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) с возможностью усиления эффекта за счет парентеральных медленно действующих болезнью-модифицирующих препаратов [19]. Таким противовоспалительным средством является Диафлекс, который во множестве клинических испытаний показал выраженные противовоспалительный и обезболивающий эффекты с уменьшением структурного прогрессирования за счет комплексного влияния на различные звенья патогенеза ОА [19]. При необходимости усиления эффекта Диафлекса, а также при наличии противопоказаний к НПВП возможно применение парентеральной терапии препаратом Румалон [20].

Дальнейшие исследования необходимы для разработки новых стратегий по лечению пациентов с ОА в современных условиях.

## ВЫВОДЫ

Применение НПВП из группы ингибиторов циклооксигеназ может ассоциироваться с неблагоприятными исходами COVID-19.

В условиях коронавирусной инфекции лечение ОА предпочтительно проводить с применением противовоспалительных препаратов, действие которых направлено на уменьшение концентрации интерлейкинов-1, -6 и ФНО-α, но не на подавление активности циклооксигеназ, простагландинов, и не влияющих на АПФ (диациреин). С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в группе SYSADOA предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови (Румалон).

## Литература:

1. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., Al-Daghri N.M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J.Y. 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 Dec. 49 (3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019.
2. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A., Kraus V.B., Lohmander L.S., Abbott J.H., Bhandari M., Blanco F.J., Espinosa R., Haugen I.K., Lin J., Mandl L.A., Moilanen E., Nakamura N., Snyder-Mackler L., Trojian T., Underwood M., McAlindon T.E. OARSI Recommendations for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis, Part II: OARSI Evidence-Based, Expert Consensus Guidelines // *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov. 27 (11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В., Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Научно-практическая ревматология*. 2018. 56 (1):1–29 <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
4. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Лесняк О.М., Беляева И.Б. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Под ред. Мазурова В.И., Лесняк О.М. М.: Е-нот, 2017.
5. Гайдукова И.З., Мазуров В.И. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов // *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 5. С. 134–140. DOI:10.17116/jnevro2019119051134.
6. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Бабаева А.Р., Гайдукова И.З., Гандолини Г., Зюнова Е.В., Капелли Р., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Мартусевич Н.А., Несмеянова О.Б., Оттева Э.Н., Ранню Ф., Раскина Т.А., Сухарева М.Л., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Якупова С.П. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов // *Современная ревматология*. 2019. 13 (4):143–147.
7. Hunter D.J., Zhang W., Conaghan Philip G., Hirko K., Menashe L., Li L., Reichmann W.M., Losina E. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May. 19 (5):557–588. doi:10.1016/j.joca.2010.10.029.
8. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурикунов М.В., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Захаров Д.В., Трофимов Е.А., Широков В.А., Попова Т.В., Шестель Е.А., Гончарова З.А., Куликов А.И., Несмеянова О.Б., Галиханова М.В., Загорюлько О.И., Медведева Л.А. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Исполнованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики) // *Научно-практическая ревматология*. 2017. 55 (5):485–492.
9. Hunter D.J., Zhang Y., Niu J., Goggin J., Amin S., LaValley M.P., Guermazi A., Genant H., Gale D., Felson D.T. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis // *Arthritis Rheum*. 2006. 54:1529–35. [PubMed: 16646037]
10. Raynauld J.-P., Martel-Pelletier J., Berthiaume M.-J., Abram F., Choquette D., Haraoui B., Beary J.F., Cline G.A., Meyer J.M., Pelletier J.-P. Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period // *Ann Rheum Dis*. 2008. 67:683–8. DOI <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.073023> [PubMed: 17728333].
11. Crema M.D., Roemer F.W., Marra M.D., Guermazi A. MR imaging of intra- and periarthral soft tissues and subchondral bone in knee osteoarthritis // *Radiol Clin North Am*. 2009 Jul. 47 (4):687–701. doi: 10.1016/j.rcl.2009.04.001.
12. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 // *BMJ*. 2020 Mar 27. 368:m1185. doi: 10.1136/bmj.m1185.
13. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? // *Eccancermedicallscience*. 2020 Mar 30. 14:1023. doi: 10.3332/ecancer.2020.1023. eCollection 2020.
14. Kutti Sridharan G., Kotagiri R., Chandiramani V.H., Mohan B.P., Vegunta R., Vegunta R., Rokkam V.R.P. COVID-19 and Avoiding Ibuprofen. How Good Is the Evidence? // *Am J Ther*. 2020 Jul/Aug. 27 (4):e400–e402. doi: 10.1097/MJT.0000000000001196.
15. Zolk O., Hafner S., Schmidt C.Q., German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT). COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments // *Arch Pharmacol*. 2020 Jul. 393 (7):1131–1135. doi: 10.1007/s00210-020-01890-6. Epub 2020 May.
16. Moore N., Carleton B., Blin P., Bosco-Levy P., Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? // *Drug Saf*. 2020 Jul. 43 (7):611–614. doi: 10.1007/s40264-020-00953-0.
17. Lanza K., Perez L.G., Costa L.B., Cordeiro T.M., Palmeira V.A., Ribeiro V.T., Simões e Silva A.C. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis // *Clin Sci (Lond)*. 2020 Jun 12. 134 (11):1259–1264. doi: 10.1042/CS20200492.
18. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir Med*. 2020. 8:e21. — PMC — PubMed.
19. Диафлекс Ромфарм. Инструкция по применению. РЛС. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49435.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49435.htm) (ссылка от 04.10.2020).
20. Румалон. Инструкция по применению. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_2840.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2840.htm) (ссылка от 04.10.2020).

# ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

ИНГИБИРУЯ IL-1 $\beta$  ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ  
И ОКАЗЫВАЕТ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ



- ✓ Достоверно снижает ИМТ у пациентов с ожирением<sup>1</sup>
- ✓ Улучшает показатели липидного обмена (снижает уровень ЛПНП и ТГ)<sup>2</sup>
- ✓ Улучшает показатели углеводного обмена (снижает уровень (HbA1c)<sup>3</sup>
- ✓ Улучшает показатели белкового обмена (снижает уровень мочевой кислоты)<sup>4</sup>
- ✓ Может оказывать гепатопротекторный эффект (снижает уровень АСТ и АЛТ)<sup>5</sup>

1. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. Поликлиника 5/2015  
2. Л.И. Алексеева Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-163  
3. Du H, Shao J, Gu P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. J Endocrinol Invest 2012;35:607-12. doi: 10.1007/BF03345796  
4. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107  
5. Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;300:886-93. doi: 10.1152/ajpendo.00332.2010