Ю. В. Полякова

Ю. Р. Ахвердян

Е. В. Папичев

Л. Е. Сивордова

Б. В. Заводовский

И. А. Зборовская

Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава

Ю. В. Полякова, К.М.Н., Н.С.¹

Ю. Р. Ахвердян, К.М.Н., С.Н.С.¹

Е. В. Папичев, М.Н.С.¹

Л. Е. Сивордова, К.М.Н., В.Н.С.¹

Б. В. Заводовский, Д.М.Н., проф.^{1,2}

И. А. Зборовская, Д.М.Н., проф.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», г. Волгоград

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Role of drug on basis of bioactive concentrate from small marine fish in complex therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of shoulder joint

Yu. V. Polyakova, Yu. R. Akhverdyan, E. V. Papichev, L. E. Sivordova, B. V. Zavodovskiy, I. A. Zborovskaya

Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovskiy, Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia

Резюме

В статье прослежены основные положения по представлениям механизмов действия медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) от простой замещающей функции до воздействия на ядерный фактор кВ, интерлейкин-6, -8, васкулярный эндотелиальный фактор роста и фактор транскрипции SOX9. На примере инъекционного препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы (БКММР) проведена оценка эффективности SYSADOA в схеме комплексной терапии боли в области плечевого сустава. Выявлено, что включение в схему комплексного лечения лекарственного средства БКММР способствует уменьшению количества рецидивов болевого синдрома после отмены нестероидных противовоспалительных препаратов. Также в группе получающих инъекции БКММР отмечается более высокий процент больных со значимым уменьшением болевого синдрома и восстановлением функции плечевого сустава. Уменьшение болезненных ощущений на фоне применения БКММР при выполнении лечебной физкультуры способствует лучшей приверженности к немедикаментозной терапии. Результаты исследования позволяют говорить о целесообразности включения препарата БКММР в комплексную схему лечения боли в области плечевого сустава.

Ключевые слова: SYSADOA, биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, боль в плечевом суставе, приверженность терапии.

Summary

The article traced the main provisions on mechanism of action of slow-acting symptom-modifying drugs (SYSADOA): cartilage reparation, influence on nuclear factor κB, IL-6, IL-8, VEGF, transcription factor SOX9, etc. The effectiveness of SYSADOA drugs in the complex treatment of shoulder pain was evaluated. The inclusion of the bioactive concentrate from small sea fish (BCSSF) into the treatment regimen helps to reduce the number of recurrences of pain after the cancellation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. We revealed a higher percentage of patients with significant pain reduction and restoration of the function of the shoulder joint in the group receiving BCSSF injections. The results of the study suggest the feasibility of including BCSSF in the complex scheme of treatment of pain in the shoulder joint.

Key words: SYSADOA, bioactive concentrate from small marine fish, pain in shoulder joint, adherence to therapy.

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов. Практически каждый человек старше 60 лет имеет проявления ОА. Несмотря на вовлечение всех тканей суставов в патологический процесс, потеря качества суставного хряща является наиболее значимым фактором прогрессирования ОА. Сопутствующими патологическими проявлениями ОА являются деформация и склерозирование субхондральной

кости, изменение капсулы, атрофия мышц, синовит различной степени тяжести, значительно влияющие на клинические проявления ОА. Основным симптомом ОА является боль, непосредственный источник болевых ощущений в большинстве случаев — именно рецепторный аппарат сухожилий, синовиальных оболочек и мышц. Длительное время при ОА назначались преимущественно анальгетики, нестероидные противовоспа-

лительные препараты (НПВП). При положительном влиянии на качество жизни больного данные препараты не останавливали прогрессирование заболевания, и ученые всех стран искали эффективные средства для сохранения физиологических свойств хряща. Так появились лекарственные препараты первого поколения с хондропротективным действием из экстрактов хрящей животных, растительного сырья. Позже были созданы средства из очищенной гиалуроновой кислоты, содержащие коллаген, хондроитина сульфат (ХС) и (или) глюкозамин (Гл) — второе поколение. В третье поколение вошли препараты, содержащие Гл, ХС, коллаген, в некоторые были добавлены минералы, витаминные комплексы или полиненасыщенные жирные кислоты.

Фармакологическое действие препаратов первого поколения в 90-е годы рассматривается с позиции влияния на хрящ содержащихся в них гликозамингликанов (ГАГ) — ХС, кератансульфатов, дерматансульфатов, гиалуронатов и гепарина. Основным свойством препаратов, созданных для поддержания здоровья суставов, считается узконаправленное действие на метаболические процессы в измененной хрящевой ткани, преимущественно в результате активной стимуляции хондроцитов [2]. К 2000 году представление о механизме действия хондропротекторов довольно поверхностное, но клинические исследования подтверждают симптом-модифицирующий эффект данной группы препаратов. Исследования с радиоизотопными метками подтверждают проникновение ХС в ткань сустава с непосредственным воздействием на обменные процессы в хряще.

Современное понимание механизма действия ХС и Гл основано на противовоспалительной теории. ХС оказывает влияние в большей степени на внешние рецепторы клеток и тормозит фрагментацию внеклеточного матрикса, в результате происходит блокада сигнальных путей, активируемых фрагментами матрикса. Как следствие, снижается транслокация ядерного фактора

(NF)- κ B и уменьшается выработка провоспалительных цитокинов. Гл участвует в модуляции белков внеклеточного матрикса, изменяя микроокружение хрящевых клеток и стимулируя запуск процессов регенерации хрящевой ткани. В последние годы доказано влияние медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) на цитокиновый сигнальный путь на генотипическом и фенотипическом уровнях путем ингибирования высвобождения интерлейкина (IL) -6, -8 и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующее действие на культуру клеток хондроцитов за счет модуляции ключевого белка в гомеостазе внеклеточного матрикса (TGF- β), показано влияние и на уменьшение окислительного стресса. Доказана активация фактора транскрипции SOX9, принимающего участие в процессах регуляции пролиферации и апоптоза клеток, экспрессии факторов воспаления и возможного пути передачи сигнала в культуре клеток фибробластов [9]. К концу первого десятилетия нового века SYSADOA рекомендованы Европейской антиревматической лигой как базовые препараты для лечения ОА [5]. В 2016 году Российское научное общество терапевтов приняло клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике». В разделе лекарственной терапии ОА особое внимание уделяется регламенту назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в амбулаторной практике и базисным противовоспалительным препаратам в комплексной терапии ОА. Выделяется ведущая задача по комплексному воздействию на хрящ с целью сохранения его функции. Отмечен наибольший клинический результат при использовании комбинированных препаратов ХС и глюкозамина гидрохлорида, диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои. Дополнительные препараты для фармакотерапии ОА одобрены для внутримышечного (гликозаминогликан-пептидный комплекс)

и для внутримышечного и внутрисуставного введения (биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы [БКММР]). Доказано, что БКММР обладает симптоматическим, противовоспалительным и структурно-модифицирующим эффектами. Выносится положение о необходимости назначения препаратов данной группы на 2–4 года [5].

НПВС продолжают оставаться наиболее широко применяемыми при лечении ОА препаратами, но серьезной проблемой, осложняющей лечение, является развитие НПВС-гастропатий. Новые НПВП с селективным действием на воспалительный процесс и хорошим профилем безопасности не снимают ограничений для длительного назначения этих препаратов, особенно у пациентов старшей возрастной группы [3, 8].

Одной из частых причин обращения за медицинской помощью к врачам первичного звена являются боли в области плечевого сустава (ПС). ОА ПС у этой группы пациентов встречается сравнительно редко, основной причиной болей является патология мягких тканей [11]. Примерно треть случаев приходится на импиджмент-синдром плеча.

ОА ПС — преимущественно вторичного генеза, следствие травм или воспалительных заболеваний соединительной ткани. Частота патологии мягких тканей основана на особенностях анатомии ПС. Большой объем движений в ПС способствует и более частому развитию нестабильности и повреждений структур ПС. Индивидуальные особенности строения ПС (глубина и положение суставной впадины лопатки, форма и расположение акромиона), перенапряжение отдельных мышц, часто повторяющиеся однотипные движения, гипермобильность приводят к микротравмам в области прикрепления сухожилий к надкостнице или хрящу (зона энтезиса). Чаще всего воспалительный процесс развивается в сухожилиях надостной мышцы, бицепса, подостной, подлопаточной и малой круглой мышц [4].

Отек в области энтезиса приводит к сдавлению сухожилия при дви-

жении, усугубляя уже имеющуюся проблему и вызывая интенсивный болевой синдром. Активация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли – α [ФНО- α] и др.) запускают хронический воспалительный процесс [9]. Нормализация биомеханики и купирование воспаления в этот период могут оборвать патологический процесс, но именно на этом этапе развития болезни пациенты редко обращаются за медицинской помощью. Позже за счет утолщения и развития ригидности в воспаленном сухожилии появляется ограничение подвижности ПС, нарушающее функциональные возможности верхней конечности, что в большинстве случаев способствует обращению пациента за медицинской помощью. При отсутствии адекватной терапии через 2–3 месяца начинают развиваться дегенеративные процессы в области воспаленного сухожилия [6].

На ранней стадии развития болевого синдрома необходима адекватная противовоспалительная терапия (НПВП, депо-стероиды) и устранение причины, вызвавшей перенапряжение сухожилия. Позже в комплексную терапию необходимо включение SYSADOA для предотвращения и ограничения развивающихся дегенеративных изменений в сухожильном аппарате ПС. Принципы действия SYSADOA при патологии мягких тканей ПС будут аналогичны эффектам, развивающимся при терапии ОА крупных суставов.

Мы изучали эффективность БКММР в комплексной терапии болевого синдрома в области ПС. Боли в плече встречаются при многих ревматических и соматических заболеваниях, но наиболее часто при дегенеративных и травматических поражениях ПС и шейного отдела позвоночника. Основные методы лечения составляют консервативные мероприятия (НПВП, миорелаксанты, простые анальгетики, физиотерапевтическое лечение [ФТЛ], лечебная физкультура [ЛФК], массаж, медикаментозные блокады [МБ]). Несмотря на отсутствие серьезных последствий в плане угрожающих жизни осложнений при патологии

в области ПС, прогноз для выздоровления при дегенеративных изменениях шейного отдела позвоночника и структур ПС неопределенный. Если лица молодого и среднего возраста, испытывая проблемы в профессиональном плане, стремятся к активной реабилитации и восстановлению функции сустава, пациенты старшего возраста быстро адаптируются к ограничению функции верхних конечностей и максимально избегают движений провоцирующих болевые ощущения. На этом фоне стремительно развиваются контрактуры ПС и зачастую обращение за помощью обусловлено нарушением ночного сна из-за боли или невозможностью выполнения простейших действий по самообслуживанию (затруднения при чистке зубов, чистке, бритье). Прием НПВП, заглушающих болезненные ощущения, становится основным методом терапии, не требующим, на первый взгляд, больших затрат. Если пациенты обходятся периодическим приемом НПВП и хорошо их переносят, они не стремятся форсировать терапию, иногда дополнительно пользуются местными средствами и физиотерапией. Ощущение, что боли в ПС, позвоночнике, других суставах являются неотъемлемой частью возраста, телевизионные передачи о бесполезности препаратов с хондропротективным действием не способствуют долгосрочной терапии пероральными SYSADOA.

С нашей точки зрения, инъекционные формы SYSADOA имеют преимущество при инициации терапии дегенеративных заболеваний в связи с более быстрым развитием ощутимого для пациента эффекта обезболивания, возможности ранней реабилитации и, несомненным, обусловленным особенностями менталитета наших соотечественников, дополнительным эффектом плацебо при использовании инъекционного пути введения. Быстрота эффекта SYSADOA при инъекционном введении относительно пероральных форм обусловлена в первую очередь быстрым нарастанием пиковой концентрации активных молекул в синовиальной жидкости,

что ведет к лучшей диффузии препарата в структуры сустава, связочный аппарат. Вторым важным аспектом инъекционной терапии является большая приверженность к лечению [5]. Для поддержания долгосрочного эффекта можно рекомендовать как повторные инъекционные курсы, так и пероральные SYSADOA. Как показывает наш опыт, пациенты, получившие облегчение после инъекционного введения БКММР, предпочитают повторно использовать проверенный препарат, особенно с учетом его хорошей переносимости.

Учитывая специфику лечения пациентов в отдаленных от города районах, мы использовали несложную для выполнения схему терапии: НПВП в период купирования болевого синдрома, миорелаксанты, обязательное выполнение ЛФК (несколько упражнений разучивались на приеме, и выдавалась листовка с описанием техники выполнения упражнений, делался дополнительный акцент на важности реабилитации для восстановления функции верхней конечности), внутримышечное введение алфлутопа по стандартной схеме № 20 ежедневно. Оценка эффективности терапии проводилась через месяц и через 3 месяца от начала терапии. При отсутствии эффекта от назначенного лечения в течение месяца рекомендовался повторный прием для решения вопроса о локальном введении суспензии пролонгированной формы бетаметазона.

Цель исследования: изучить эффективность использования БКММР в комплексном лечении болевых синдромов в области ПС.

Материалы и методы

В исследование набрано 50 пациентов с болями в области ПС. Перед началом лечения пациенты были обследованы по стандартным методикам: выполнены рентгенография и ультразвуковое исследование ПС, лабораторная диагностика для исключения соматических причин болевых синдромов, пациенты проконсультированы ревматологом

с назначением лечения. Эффективность лечения оценивали по шкале ВАШ и увеличению объема движений верхней конечности в трех направлениях: отведение вверх, в сторону и заведение за спину. Двое пациентов выбыло из исследования (не приехали на повторный визит, сославшись на хороший эффект от терапии и отсутствие необходимости повторного посещения врача).

Первая группа больных (24 пациента) получала классическую терапию (НПВП, миорелаксанты центрального действия, ЛФК) и внутримышечные инъекции БКММР № 20, второй группе (24 человека) была назначена только стандартная терапия (НПВП, миорелаксанты центрального действия, ЛФК). НПВП отменялись по мере снижения интенсивности болевого синдрома до 10–20 мм ВАШ или эпизодических болей при определенных положениях руки. Миорелаксант (толперизон) назначался перорально по 150 мг три раза в сутки в течение 10 дней. БКММР был рекомендован с первого дня терапии. ЛФК подбирались индивидуально на приеме с расширением видов упражнений и объема движений по мере уменьшения интенсивности болевого синдрома. Пациенты в возрасте от 39 до 79 лет были сопоставимы по возрасту, полу, длительности болевого синдрома и его интенсивности ($p > 0,05$). Среди патологии ПС были преимущественно энтезопатия надлопаточной и подостной мышц (64 %), субакромиальный и субдельтовидный бурситы (36 %). Все пациенты испытывали болевые ощущения в области ПС более 6 месяцев (средняя длительность заболевания составляла $10,2 \pm 4,1$ месяца).

Результаты

Значительное уменьшение болевого синдрома к 30-му дню терапии было достигнуто у 92 % пациентов первой группы ($с 73,3 \pm 8,8$ до $28,6 \pm 5,8$ мм; $p < 0,05$) и у 79 % больных второй группы ($с 71,8 \pm 9,3$ до $34,6 \pm 7,2$ мм; $p < 0,05$). Дополнительное введение суспензии бетаметазона понадобилось двум пациентам

из второй группы в связи с обострением болевого синдрома после отмены НПВП. Объем движений при отведении руки вперед и в сторону увеличился с $48,8 \pm 10,3$ до $140,3 \pm 14,7$ мм ($p < 0,05$) в первой группе и с $51,2 \pm 9,7$ до $134,1 \pm 12,2$ мм ($p < 0,05$) во второй. Увеличение объема заведения руки за спину на период 3-месячного наблюдения было недостоверно. В первой группе больных в течение 3 месяцев наблюдения незначительное обострение боли возникло у 28 % пациентов, во второй — у 54 %. Необходимо отметить, что после основного курса лечения всем пациентам были даны рекомендации продолжить занятия ЛФК, при необходимости провести коррекцию комплекса инструктором ЛФК раз в 2–4 недели. 42 % пациентов первой группы и 38 % из второй выполняли настоятельные рекомендации врача и продолжали выполнять упражнения ЛФК. Среди пациентов, не выполняющих рекомендации по ЛФК, количество больных с рецидивом болевого синдрома составило 73 %.

Необходимо отметить, что в группе получающих инъекции БКММР отмечен более высокий процент больных со значимым уменьшением болевого синдрома и восстановлением функции плечевого сустава. Уменьшение болезненных ощущений на фоне применения БКММР способствует лучшей приверженности к немедикаментозной терапии, регулярному выполнению лечебной физкультуры [1]. Результаты исследования позволяют говорить о целесообразности включения препарата БКММР в комплексную схему лечения боли в области плечевого сустава.

Вывод

Результаты нашей работы позволяют рекомендовать внутримышечное введение БКММР для комплексной терапии хронических болевых синдромов в области ПС как эффективный и безопасный метод. БКММР уменьшает воспалительный процесс и окислительный стресс, обладает антиоксидантным эффектом, что способствует уменьшению

количества рецидивов болевого синдрома. Это позволяет использовать его при патологии периапартулярных тканей для повышения эффективности терапии.

Список литературы

1. Гурьянова Е. А., Клейменова Е. М., Кузьмина М. Г., Голубева Л. А. Корректирующие технологии медицинской реабилитации: курортное лечение. Конспект лекций. Ответственный редактор А. В. Самойлова. Чебоксары, 2013.
2. Десятиченко К. С., Лунова С. Н., Ларионов А. А., Асонова С. Н. Дегенеративно-дистрофические изменения суставного хряща и способы их фармакологической коррекции. Гений ортопедии. 1998. № 1, С. 28–33.
3. Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е., Полякова Ю. В., Ахвердян Ю. Р. [и др.]. Сравнительная эффективность и безопасность этиориксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 78–81.
4. Ильясевич И. А., Сошникова Е. В., Кандыбо И. В. [и др.]. Электрофизиологическая оценка функциональных нарушений в диагностике и лечении патологии плечевого сустава. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015; (5): 59–68.
5. Наумов А. В., Алексеева А. И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 52 с.
6. Нестеренко В. А. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 5. С. 622–634.
7. Новиков В. Е. Хондропротекторы. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010. Т. 8. № 2. С. 41–47.
8. Полякова Ю. В., Сивордова Л. Е., Симакова Е. С. [и др.]. Опыт применения препарата Немулкс® в лечении суставного синдрома при остеоартрозе. РМЖ. 2013. Т. 21. № 6. С. 310–312.
9. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012; 14 (1–2): 9–20.
10. L. Olariu, N. Pyatigorskaya, B. Dumitriu [et al.]. In vitro chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. Romanian Biotechnological Letters. Vol. 22, No. 6. 2016.
11. Thomas M., Bidwai A., Rangan A. [et al.]. Glenohumeral osteoarthritis // Shoulder and Elbow. 2016. Vol. 8 (3). P. 203–214. DOI: 10.1177/1758573216644183.

Для цитирования. Полякова Ю. В., Ахвердян Ю. Р., Папичев Е. В., Сивордова Л. Е., Заводовский Б. В., Зборовская И. А. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава // Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 40–43.