

Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Профессор Е.Б. Клестер, Л.А. Плинокосова

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата АМБЕНЕ® БИО при лечении остеоартрита коленных суставов на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы: в исследование включили 150 женщин с установленным диагнозом гонартроза I–II рентгенологической стадии по Kellgren – Lawrence на фоне дисплазии соединительной ткани (медиана возраста 45,7 года, медиана длительности заболевания 3,2 года), которые находились на терапии НПВП и АМБЕНЕ® БИО с ежемесячным контролем при помощи физикального обследования терапевтом и самостоятельной оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале WOMAC на протяжении 12 мес.

Результаты исследования: после месяца лечения интенсивность боли по ВАШ в покое снизилась у 73,33% пациенток, по ВАШ в движении — у 62%, суммарный балл по шкале WOMAC снизился с $27,57 \pm 6,35$ до $6,12 \pm 1,35$ ($p < 0,01$). Через 6 мес. с момента окончания первого курса терапии произошло нарастание болевой симптоматики, по шкале WOMAC суммарный балл статистически значимо увеличился до $17,32 \pm 2,12$ ($p < 0,01$). После назначения повторного курса АМБЕНЕ® БИО болевая симптоматика уменьшилась у 88% пациенток по ВАШ в покое, у 74% — по ВАШ в движении, по шкале WOMAC суммарный балл снизился до $4,12 \pm 1,01$ ($p < 0,01$). К 6-му месяцу с момента назначения повторного курса терапии АМБЕНЕ® БИО болевая симптоматика возобновилась только у 15,33% пациенток по ВАШ в покое и у 30% — по ВАШ в движении, суммарный балл по шкале WOMAC составил $8,14 \pm 1,78$ ($p < 0,01$).

Заключение: назначение АМБЕНЕ® БИО позволяет добиться снижения болевой симптоматики и уменьшить прием НПВП. Повторные курсы лечения улучшают симптоматику, позволяя сохранять более длительную ремиссию.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, остеоартрит, гонартроз, хондропротекторы, визуально-аналоговая шкала, WOMAC, лечение остеоартрита, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Клестер Е.Б., Плинокосова Л.А. Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. РМЖ. 2022;1(*):1–4.

ABSTRACT

Therapy for osteoarthritis in undifferentiated connective tissue dysplasia

E.B. Klester, L.A. Plinokosova

Altay State Medical University, Barnaul

Aim: to assess the efficacy and tolerability of AMBENE® BIO for knee osteoarthritis secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia.

Patients and Methods: this study enrolled 150 women with established gonarthrosis (Kellgren–Lawrence grade 1–2) secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia (median age 45.7 years, median disease duration 3.2 years) who received NSAIDs and AMBENE® BIO. Monthly monitoring included physical examination, assessment using visual analogue scale (VAS) and self-assessment (WOMAC) over a 12-month period.

Results: after one month of treatment, pain severity at rest and movement-evoked pain severity measured by VAS decreased in 73.33% and 62% of women, respectively. The WOMAC score reduced from 27.57 ± 6.35 to 6.12 ± 1.35 ($p < 0.01$). Six months after completion the first treatment course, pain severity increased, i.e., overall WOMAC score significantly increased to 17.32 ± 2.12 ($p < 0.01$). Repeated treatment course with AMBENE® BIO reduced pain severity at rest and movement-evoked pain severity measured by VAS reduced in 88% and 74% of women. Overall WOMAC score reduced to 4.12 ± 1.01 ($p < 0.01$). Six months after re-treatment course with AM-BENE® BIO, pain at rest and movement-evoked pain reappeared only in 15.33% and 30% of women, respectively (measured by VAS). Overall WOMAC score was 8.14 ± 1.78 ($p < 0,01$).

Conclusions: AMBENE® BIO reduces pain severity and need for NSAIDs. Re-treatment courses improve symptoms and prolong remission.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, osteoarthritis, gonarthrosis, chondroprotectors, visual analogue scale, WOMAC, osteoarthritis treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

For citation: Klester E.B., Plinokosova L.A. Therapy for osteoarthritis in undifferentiated connective tissue dysplasia. RMJ. 2022;1(*):1–4.

ВВЕДЕНИЕ

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) до настоящего момента является трудной в диагностике патологией. Множество проявлений, большинство из которых не имеют выраженной клинической картины, сложность использования диагностических

критериев, высокая стоимость лабораторной и инструментальной диагностики делают постановку диагноза затруднительной. Статистические данные по НДСТ до сих пор разнятся. Ю.Г. Калаева и соавт. [1] при обследовании подростков 10–14 лет выявили 61,9% детей с синдромом НДСТ среди обследованных. Основными клинически-

ми проявлениями НДСТ были: мягкие ушные раковины (81,7%), гиперэластичная кожа (71%), гипермобильность суставов (68,9%), голубые склеры (68,9%) и арахнодактилия (55,3%). К сожалению, большинство пациентов узнают о наличии у них НДСТ при появлении выраженных симптомов, связанных с коморбидной патологией. Так, пациенты с гипермобильностью суставов сталкиваются с изменением биомеханики суставов и более ранним проявлением остеоартрита [2, 3]. При этом возрастом дебюта остеоартрита у пациентов с НДСТ можно считать возраст старше 40 лет [2–6]. К основным проявлениям остеоартрита относятся боль и ограниченная подвижность в пораженных суставах [7]. Болевая симптоматика устойчива, связана с поражением всех компонентов сустава и требует постоянного приема обезболивающих препаратов. Учитывая это, пациентам длительно назначают немедикаментозные методы лечения, упражнения и медикаментозную терапию. Основной группой препаратов, используемых для купирования боли, являются НПВП [8–10]. Кроме этой группы используют структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые оказывают не только симптоматический эффект, но и замедляют прогрессирование артроза. Эффективность данной группы препаратов была показана в нескольких клинических исследованиях [9, 10].

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата АМБЕНЕ® БИО при лечении остеоартрита коленных суставов на фоне НДСТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 150 женщин с установленным диагнозом гонартроза I–II рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence на фоне НДСТ. Диагноз НДСТ ставили при помощи фенотипической скрининг-шкалы Л.В. Соловьевой в модификации Т.Ф. Перетолчиной [6], включающей 6 признаков-фенов, обозначенных индексом выявляемости, при наличии суммарного значения более 1,92.

Критерии включения: возраст старше 30 лет; гонартроз I–II рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями «Гонартроз» (2021); применение НПВП не менее 2 нед. до момента включения в исследование; подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: возраст моложе 30 лет; остеоартрит III–IV рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями «Гонартроз» (2021); хондрокальциноз; наличие хронических заболеваний пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой систем, которые не являются проявлением НДСТ; психические и онкологические заболевания; беременность/лактация; гиперчувствительность к компонентам препарата, отказ от исследования.

Пациентки получали НПВП, а также препарат АМБЕНЕ® БИО (экстракт концентрированный из мелкой морской рыбы — 0,1 г/мл) 1 мл внутримышечно 1 р/сут 5 дней в неделю, курс — 20 инъекций с повтором через 6 мес. Ежемесячно на протяжении 12 мес. состояние пациенток контролировалось терапевтом по результатам физикального обследования и оценивалось по ВАШ и по шкале WOMAC самостоятельно пациентками. Интенсивность боли оцени-

вали по ВАШ от 0 до 10 мм, где 0 — отсутствие боли, 10 — боль, которая мешает самообслуживанию. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистической программы IBM SPSS Statistics 20.0. Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического значения, стандартного отклонения, медианы, минимального и максимального значений и числа валидных наблюдений. Категориальные данные приведены в виде долей с вычислением процентов. Сравнение средних изменений параметров по шкалам и опросникам по сравнению с исходным значением проводилось на основе ковариационного анализа ANCOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Все пациентки закончили исследование. По шкале WOMAC болевая симптоматика превалировала над остальной и определяла общий суммарный балл.

Эффективность терапии представлена в таблице 2. Через месяц после начала лечения уменьшение болевой симптоматики по ВАШ в покое было зафиксировано у 100/150 (73,33 %) пациенток, снижение боли по ВАШ в движении — у 93 (62%); суммарный балл по шкале WOMAC снизился статистически значимо ($p < 0,01$) — с $27,57 \pm 6,35$ до $6,12 \pm 1,35$. Пациенток перестала беспокоить скованность, улучшилось функциональное состояние суставов по шкале WOMAC. После первого курса терапии только 50 (33,33%) пациенток остались на постоянном приеме НПВП, ситуационно, не чаще одного раза в неделю, принимали НПВП 20 (13,33%), остальные от приема НПВП отказались.

К 6-му месяцу с момента включения в исследование пациентки отметили усиление болевой симптоматики, ухудшение функционального состояния коленных суставов, появление скованности, а ежедневный прием НПВП регистрировался у 87 (58%) пациенток. По шкалам фиксировалось достоверное ухудшение симптоматики как в покое, так и при движении, суммарный балл по шкале WOMAC составил $17,32 \pm 2,12$ (см. табл. 2). Несмотря на ухудшение, описываемое пациентками и регистрируемое по шкалам, все показатели были статистически значимо лучше, чем в момент начала исследования.

Назначение повторного курса АМБЕНЕ® БИО уменьшило болевую симптоматику по ВАШ в покое у 132 (88%) пациенток, по ВАШ в движении — у 111 (74%), суммарный балл по шкале WOMAC составил $4,12 \pm 1,01$ ($p < 0,01$) (см. табл. 2). Это позволило изменить режим дозирования НПВП. Отказались от применения НПВП 92 (61,33%) пациентки, принимали не чаще одного раза в неделю 22 (14,67%) и на постоянной основе — только 36 (24%) паци-

Таблица 1. Характеристики пациенток с НДСТ, включенных в исследование (n=150)

Параметр	Значение
Возраст, лет	45,7 [37; 48]
Длительность болезни, лет	3,2 [1,3; 5,6]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,12 [27,6; 36,8]
Объем талии, см	112,3 [78,4; 121,2]

Таблица 2. Оценка эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО у пациенток с НДСТ

Шкала	Показатели шкалы на момент начала терапии	Показатели шкалы после первого курса терапии	Показатели шкалы через 6 мес. после начала терапии	Показатели шкалы после второго курса терапии	Показатели шкалы через 12 мес. после начала терапии
ВАШ в покое, мм	31,12±7,12	8,12±0,98*	21,32±3,18**	5,18±0,39**†	6,13±0,32**†
ВАШ в движении, мм	64,42±9,12	24,12±3,14*	42,12±6,18**	18,2±1,21**†	20,21±0,89**†
Шкала WOMAC, оценка боли, баллов	17,3±4,18	5,18±0,64*	12,21±1,89**	3,18±0,12**†	7,12±0,28**†
Шкала WOMAC, оценка скованности, баллов	4,12±0,78	0*	1,18±0,32	0	0
Шкала WOMAC, оценка функционального состояния, баллов	9,14±1,18	1,94±0,28*	6,14±0,98**	1,04±0,06**†	4,12±0,14**†
Шкала WOMAC, суммарный балл	27,57±6,35	6,12±1,35*	17,32±2,12**	4,12±1,01**†	8,14±1,78**†

Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с исходными показателями; ** — $p < 0,01$ при сравнении с показателями после первого курса терапии; † — $p < 0,01$ при сравнении с показателями через 6 мес. после начала терапии; ‡ — $p < 0,01$ по сравнению с показателями после второго курса терапии.

енток, что было статистически значимо меньше, чем после первого курса лечения АМБЕНЕ® БИО ($p < 0,01$).

К 6-му месяцу с момента назначения повторного курса терапии АМБЕНЕ® БИО болевая симптоматика возобновилась только у 15,33% по ВАШ в покое и у 30% пациенток по ВАШ в движении, суммарный балл по шкале WOMAC составил $8,14 \pm 1,78$ ($p < 0,01$). Пациентки снова отметили некоторое ухудшение своего состояния по шкалам, но эти показатели были достоверно лучше, чем в момент начала исследования и перед вторым курсом терапии АМБЕНЕ® БИО (см. табл. 2).

В ходе исследования при использовании лекарственных препаратов побочных действий зарегистрировано не было.

Комбинированное лечение НПВП и АМБЕНЕ® БИО было назначено с учетом данных исследования КОЛИБРИ [9]. Назначение подобного сочетания препаратов не противоречит ведению пациента с остеоартритом в соответствии с алгоритмом лечения большого остеоартритом коленного сустава, предложенного Европейским обществом по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита [10, 11].

Терапевтический эффект современного инъекционного хондропротектора последнего поколения АМБЕНЕ® БИО обусловлен синергией его четырех компонентов. В его состав, помимо хондроитина сульфата, входят пептиды (15 аминокислот), микро- и макроэлементы. Именно благодаря аминокислотам, хондропептидам, а также микро- и макроэлементам в составе препарата хрящевая ткань, помимо хондроитина сульфата, получает дополнительные биосинтетические субстраты, что очень важно для повышения эффективности терапии. Благодаря синергическому действию входящих в него компонентов комплексный препарат оказывает патогенетическое действие на остеоартрит и тем самым не только снимает его основные симптомы — боль и нарушения функционирования, но и способствует снятию воспаления, прекращению деградации хряща и восстановлению хрящевой ткани [12].

Одним из преимуществ АМБЕНЕ® БИО также является технология производства. В его изготовлении используется современная технология биоэкстракции, которая позволяет получать препарат с определенным количе-

ством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с заданным размером пептидов и точным pH. Именно благодаря этой технологии АМБЕНЕ® БИО обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. У препарата зарегистрирована удобная короткая схема применения, лечебный курс из 10 инъекций обеспечивает длительный эффект — до 6 мес. [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что препарат АМБЕНЕ® БИО является эффективным при болевой симптоматике, не вызывает побочных эффектов, позволяет снизить частоту применения НПВП, уменьшить скованность и улучшить функциональное состояние коленных суставов у больных гонартрозом на фоне НДСТ. Повторный курс лечения дает стойкое купирование симптомов. Назначение нескольких курсов с периодичностью 1 раз в 6 мес. позволяет уменьшить возврат симптомов, сократить прием НПВП и, соответственно, снизить риск развития осложнений от них. Усиление симптомов перед повторным курсом требует индивидуального подхода к дозированию АМБЕНЕ® БИО и кратности курсов в течение года.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке ООО «ПРОМОМЕД ДМ».

Литература

- Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрическая фармакология. 2017;14(5):373–379. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1785. [Kalaeva G.Y., Khokhlova O.I., Deev I.A., Samoilova Ju.G. The incidence and clinical characteristics of the connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2017;14(5):373–379 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v14i5.1785.]
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553–561. [Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Scientific and practical rheumatology*. 2014;52(5):553–561 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

3. Nehrer S., Neubauer M. Möglichkeiten und Grenzen der konservativen Therapie der Arthrose: Sportberatung, Trainingstherapie, Orthesen und Knorpeltherapeutika [Possibilities and limits of conservative treatment for osteoarthritis: Sport advice, training therapy, orthotics and cartilage therapeutics]. *Orthopade*. 2021;50(5):346–355. DOI: 10.1007/s00132-021-04100-0.
4. Vina E.R., Kwok C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160–167. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479.
5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-529. [Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes S.F. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Scientific and practical rheumatology*. 2008;46(4):4-13 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-529.
6. Изможерова Н.В., Гетманова Н.А., Попов А.А., Перетолчина Т.Ф. Дисплазия соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):194–200. DOI: 10.17816/KMJ2018-194. [Izmozherova N.V., Getmanova N.A., Popov A.A., Peretolchina T.F. Connective tissue dysplasia in females with primary knee and hip osteoarthritis. *Kazan medical journal*. 2018;99(2):194-200 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-194.
7. O'Neill T.W., Felson D.T. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(5):611–616. DOI: 10.1007/s11914-018-0477-1.
8. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
9. Меньшикова И.В., Сорочкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. *Лечащий врач*. 2021;4:66–71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012. [Menshikova I.V., Sorotskaya V.N. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. *Lechaschi vrach*. 2021;4:66-71 (in Russ.)]. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012.
10. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641–653. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653. [Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.Sh. et al. The european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (esceo) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in russian clinical practice: a joint opinion of leading russian specialists and ESCEO experts on osteoarthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(6):641-653 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
11. Billesberger L.M., Fisher K.M., Qadri Y.J., Boortz-Marx R.L. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Res Manag*. 2020;2020:3873098. DOI: 10.1155/2020/3873098.
12. Данилов А.Б., Зоткин Е.Г. Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз — консенсус невролога и ревматолога. Эффективная фармакотерапия. 2022;5:44–48. [Danilov A.B., Zotkin Ye.G. Medical duo: osteoarthritis and osteochondrosis — the consensus of a neurologist and a rheumatologist. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;5:44–48 (in Russ.)].