Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции

О.А. Шавловская¹, А.В. Наумов², И.Д. Романов¹

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представление предварительных рекомендаций для ревматологов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism), Британской ассоциации ревматологов (British Society for Rheumatology), Американского общества регионарной анестезии и обезболивания (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) и Европейского общества регионарной анестезии и обезболивания (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy), Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

Основные положения. Обсуждаются опубликованные сообщения, затрагивающие вопросы ревматологии в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), прежде всего касающиеся лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с ревматическими заболеваниями. В качестве альтернативных средств терапии рассматриваются хондропротекторы. В условиях самоизоляции лицами пожилого возраста, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, предложено выполнять физические упражнения дома.

Заключение. Нами предпринята попытка предоставить выбор терапии больным с заболеваниями суставов, и мы взяли на себя смелость рекомендовать хондропротекторы, обладающие всеми необходимыми свойствами для длительного лечения в условиях изоляции.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, рекомендации ревматологов, хондропротекторы, физические упражнения.

Вклад авторов: Шавловская О.А. — создание концепции и написание текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей рукописи; Наумов А.В. — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей рукописи; Романов И.Д. — написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шавловская О.А., Наумов А.В., Романов И.Д. Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 11–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17

Treating Chronic Pain during Isolation

O.A. Shavlovskaya¹, A.V. Naumov², I.D. Romanov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

² Russian Clinical and Research Center for Gerontology at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Standalone Unit of a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

ABSTRACT

Objective of the Review: To present provisional guidelines for rheumatologists developed by the European League Against Rheumatism, the British Society for Rheumatology, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American College of Rheumatology, and the Russian Association of Rheumatologists (a nationwide public organization).

Key Points: The authors discuss publications touching on the management of rheumatic disorders during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, primarily medication therapy in patients with these conditions. They propose using chondroprotective agents as a possible alternative. According to World Health Organization recommendations, elderly people should exercise at home while self-isolating.

Шавловская Ольга Александровна (автор для переписки) — д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5300-4282. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Наумов Антон Вячеславович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4763-9738. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>. E-mail: anton78@gmail.com

Романов Игорь Дмитриевич — врач-невролог Университетской клинической больницы № 3 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5960-1607. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0756-7961>. E-mail: romanov@1msmu.ru

Conclusion: In attempting to present possible treatments for patients with joint disorders, the authors boldly propose using chondroprotective agents, which have all the properties required for long-term treatment during isolation.

Keywords: pandemic, COVID-19, rheumatologists' recommendations, chondroprotective agents, physical activity.

Contributions: Shavlovskaya, O.A. — created the concept of the article; wrote the manuscript; approved its final version; was responsible for the coherence of all sections of the manuscript; Naumov, A.V. — edited the manuscript; approved its final version, and was responsible for the coherence of all sections of the manuscript; Romanov, I.D. — contributed to writing and editing the manuscript; approved its final version, and was responsible for the coherence of all sections of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Shavlovskaya O.A., Naumov A.V., Romanov I.D. Treating Chronic Pain during Isolation. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 11–17. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителя которой временно называли 2019-nCoV [1]. ВОЗ 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [2]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. дал официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 [3, 4]. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным [5, 6].

Основанием для написания данной статьи послужили вновь сформированные представления, а именно предварительные рекомендации международных и отечественных медицинских сообществ, о появлении актуальных компетенций, протоколов лечения и профилактики заболеваний в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ МИНЗДРАВА РОССИИ

SARS-CoV-2 включен в Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66). Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Министерством здравоохранения Российской Федерации были разработаны Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7 от 03.06.2020 г.) [7]. Рекомендации в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю над заболеваемостью, на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, нормативно-правовых документах Минздрава России и Роспотребнадзора [7]. Департамент здравоохранения города Москвы издал Приказ № 388 «Об утверждении алгоритмов ведения пациентов с ОРВИ и COVID-19 на дому и в Амбулаторных КТ-центрах» (11 апреля 2020 г.).

К рекомендациям общего характера отнесены [7] ограничение прямых социальных контактов (самоизоляция в домашних условиях) наряду с жестким соблюдением мер по сохранению здоровья окружающих (регулярное мытье рук с мылом не менее 20 с, санитарная обработка поверхностей, ношение маски). В случае невозможности соблюдать режим самоизоляции (для работающих) следует избегать дружеских объятий и рукопожатий.

НАИБОЛЕЕ ПОДВЕРЖЕННЫЕ РИСКУ ЗАРАЖЕНИЯ COVID-19 ГРУППЫ БОЛЬНЫХ

Люди всех возрастов могут быть заражены новым коронавирусом (2019-nCoV). Особенно часто тяжелое течение заболевания наблюдается у лиц пожилого возраста, имеющих коморбидную патологию: АГ, СД 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечную недостаточность, артериальную легочную гипертензию), болезни органов дыхания (бронхиальную астму, ХОБЛ). Они более подвержены заражению вирусными инфекциями, у них выше риск тяжелого течения заболевания и смерти [8].

В период пандемии COVID-19 требуют особого обсуждения вопросы дополнительных рисков у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая биологические препараты, ингибиторы Янус-киназы (JAK) (например, тофацитиниб), глюкокортикоиды (ГК) и болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМПП), такие как метотрексат. Некоторые из этих лекарственных препаратов (ЛП) опосредованно могут усиливать действие многих цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита.

МНЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКИХ СООБЩЕСТВ РЕВМАТОЛОГОВ

Экспертами Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) для больных [9] и Британской ассоциации ревматологов (British Society for Rheumatology, BSR) для врачей-ревматологов [10] 17 марта 2020 г. был согласован Проект руководства для пациентов с ревматическими скелетно-мышечными заболеваниями.

Рекомендации Европейской антиревматической лиги

Согласно мнению экспертов EULAR [9], во время нынешней вспышки коронавируса COVID-19 могут возникнуть вопросы и особые опасения у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) опорно-двигательного аппарата, которые принимают иммуносупрессивные препараты, ингибиторы JAK, стероиды и обычные БМПП. Иммуносупрессивные препараты эффективно используются для предотвращения ухудшения основного заболевания. Если резко прекратить прием этих препаратов, то можно усугубить его симптомы.

Что касается влияния указанных препаратов на коронавирусную инфекцию, то EULAR пока не имеет достаточно информации, чтобы давать официальные рекомендации. Поэтому EULAR советует не прекращать и не уменьшать прием ЛП в настоящее время, если только лечащий врач не примет решение об обратном по какой-либо конкретной причине.

Эксперты EULAR [9] настойчиво советуют пациентам соблюдать рекомендации, предлагаемые местной национальной системой общественного здравоохранения, поскольку именно в них содержится последняя информация, адаптированная в различных регионах. И, кроме того,

было бы разумно провести или завершить вакцинацию в соответствии с рекомендациями EULAR и/или национальными руководящими принципами. В настоящее время приоритет имеют противогриппозная вакцинация, а также вакцинация против коклюша и пневмококка.

Рекомендации Британской ассоциации ревматологов

Эксперты BSR [10] в предварительных рекомендациях для врачей-ревматологов, членов ассоциации, от 19 марта 2020 г., обновленных 25 марта 2020 г., разработали раздел «Клиническое руководство по ведению ревматологических больных во время пандемии COVID-19» (Management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic, Version 2, 8 апреля 2020 г.). Особый акцент сделан на больных из групп риска и лиц со сниженными иммунными реакциями. Повышенному риску подвержены пациенты старше 70 лет. Среди больных ревматологического профиля есть люди всех возрастов, в особенности те, кому уже исполнилось 80 лет, что создает дополнительный риск заражения коронавирусом.

В другом разделе «Острые и неотложные состояния опорно-двигательного аппарата, требующие дальнейшего разбирательства» (Urgent and Emergency Musculoskeletal Conditions Requiring Onward Referral, Volume 1, 23 марта 2020 г.) обсуждаются вопросы ведения больных с острым воспалительным артритом и подозрением на РЗ.

Согласно рекомендациям экспертов BSR [10], пациентам с РЗ следует продолжать проводимое лечение (ГК, метотрексат, БМППП и др.) до поступления новых дополнительных рекомендаций от ревматолога или терапевта, у которых они наблюдаются. Нельзя резко отменять ГК, так как отмена поддерживающей терапии может вызвать обострение основного заболевания и повысить риск заражения COVID-19. Не следует назначать «новый» ГК, ЛП или изменять схему лечения, которой уже придерживается пациент.

Если не удастся избежать назначения ГК, которые ранее пациент с РЗ не получал, нужно использовать минимально возможную дозу ГК с наименьшей продолжительностью лечения. Необходимо избегать назначения ГК при наличии инфекции или вероятности COVID-19, в том числе и при отсутствии симптомов.

Обсуждается риск развития специфических осложнений от приема НПВП. Однако убедительные доказательства того, что ибупрофен может ухудшать течение COVID-19, не получены. При развитии инфекции может быть рекомендован парацетамол. Пациентам с РЗ, не вакцинированным против гриппа, рекомендуется пройти вакцинацию в ближайшее время.

Следует рассмотреть необходимость вакцинации против пневмококка. В случае появления признаков инфекции нужно придерживаться общепринятой практики, иммуносупрессивная терапия приостанавливается до разрешения симптомов инфекции и возобновляется после консультации ревматолога.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

Рекомендации по практике при хронической боли во время пандемии COVID-19 разработаны сотрудниками Американского общества регионарной анестезии и обезболивания (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, ASRA) и Европейского общества регионарной анестезии и обезболивания (The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, ESRA) 27.03.2020 г. [5]. В них отмечается, что восприимчивость пациентов с хронической

болью может быть выше, поскольку многие из них являются пожилыми людьми с множественными сопутствующими заболеваниями и потенциальным подавлением иммунитета [11, 12]. Значительные иммунные изменения происходят у пациентов с COVID-19 [13, 14].

Хроническая боль оказывает комплексное воздействие на иммунную систему, включая иммуносупрессию у некоторых людей [15]. Постоянная опиоидная терапия может вызвать у некоторых больных подавление иммунитета, так как отдельные опиоиды отличаются по своему потенциалу [16]. Использование стероидов в интервенционных процедурах при болевом синдроме способно иногда подавлять иммунитет; внутрисуставные инъекции кортикостероидов (КС) связаны с более высоким риском заражения гриппом [17].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 года, предложены новые подходы к терапии остеоартрита (ОА). Оценен каждый из методов лечения, немедикаментозных (изменение физической активности, коррекция массы тела, кинезиотейпирование, ношение ортезов, акупунктура) и медикаментозных [18]. Дирекция ACR 11 апреля 2020 г. одобрила проект Клинического руководства для взрослых пациентов с РЗ в условиях COVID-19 [19, 20]. Цель этого документа — дать рекомендации врачам-ревматологам по ведению взрослых пациентов с РЗ в условиях пандемии COVID-19. Изменения, вносимые в планы лечения, особенно при сложных РЗ, в значительной степени зависят от заболевания, особенностей больного, географии и времени и поэтому должны быть индивидуализированы в рамках общего процесса принятия решений. Общие рекомендации для пациентов с РЗ схожи с предложенными EULAR, BSR, ASRA, ESRA. Лечение вновь диагностированных или активных РЗ при отсутствии инфекции или воздействия SARS-CoV-2:

1) применение БМППП следует продолжить по возможности; при невозможности доступа (в том числе у пациентов с активным или вновь диагностированным заболеванием) — перейти на другой общепринятый синтетический БМППП в высоких дозах в виде монотерапии либо в составе комбинированной (следует рассмотреть возможность комбинированного лечения);

2) у пациентов с хорошим контролем заболевания с помощью ингибитора ИЛ-6 использование БМППП следует продолжать в умеренных дозах, когда он доступен; если нет возможности получить доступ к БМППП, следует рассмотреть назначение другого ЛП; группа ACR отметила, что на данный момент имеется неопределенность в отношении применения ингибиторов JAK в этой ситуации;

3) пациентам с умеренной или высокой активностью заболевания, несмотря на оптимальность традиционных синтетических БМППП, также могут быть назначены биологические препараты в высоких дозах; группа ACR отметила неопределенность в отношении использования ингибиторов JAK в этой ситуации;

4) у больных с активным или недавно диагностированным воспалительным артритом может быть начато лечение обычными синтетическими базисными препаратами в средних дозах;

5) при наличии показаний можно начать прием низкодозированных ГК (≤ 10 мг преднизолонового эквивалента) или НПВП в средних и высоких дозах.

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ АССОЦИАЦИИ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ

Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» от 29.03.2020 г. разработан в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». В нем подчеркивается, что факторами риска заражения COVID-19 и тяжелого течения инфекции у пациентов с РЗ являются [8] пожилой возраст; прием высоких доз или одномоментный прием нескольких антиревматических ЛП, особенно в комбинации с ГК; высокая активность заболевания; наличие коморбидных заболеваний.

Именно больные с иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ) составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни. Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные патологии могут утяжелять течение инфекции и увеличивать риск развития синдрома «цитокинового шторма». Вкратце обозначим, какие важные моменты отражены в рекомендациях для ревматологов и пациентов с РЗ Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» [8]:

1) противоревматическая терапия, включающая НПВП, ГК, стандартные БПВП, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные БПВП, может оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19;

2) у пациентов, страдающих COVID-19, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) в сочетании с проявлениями синдрома «цитокинового шторма», изучается эффективность ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба);

3) обсуждается возможность применения ГИБП, блокирующих активность провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИЛ-18 — для лечения синдрома «цитокинового шторма»;

4) для профилактики и лечения COVID-19 обсуждается применение ингибитора JAK, обладающего противовирусной активностью и подавляющего синтез провоспалительных цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19;

5) роль НПВП в увеличении риска осложнений COVID-19 требует дальнейших исследований: возможно применение НПВП в низких дозах (ибупрофена, кетопрофена) или парацетамола в качестве жаропонижающих препаратов;

6) при обнаружении коронавируса (SARS-CoV-2) или при подозрении на инфицирование (клинические симптомы) следует временно прервать лечение противоревматическими препаратами (за исключением ГК, гидроксихлорохина и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В УСЛОВИЯХ COVID-19

Пациенты с хроническим болевым синдромом имеют уже измененный иммунный статус, поскольку сама хроническая боль, пусть и опосредованно, но оказывает иммуносупрессивное воздействие, увеличивая риск заражения у данной группы лиц [21]. На время пандемии следует избегать необязательной госпитализации пациентов в ревматологический стационар и амбулаторных консультаций, лучше максимально использовать виртуальные методы коммуникации.

Патогенетические изменения при хроническом болевом синдроме — это изменения воспалительного характера. Но в настоящее время важная роль отводится и функциональному состоянию микроглии (в особенности стареющей микроглии), которая вырабатывает провоспалительные

цитокины и таким образом повышает уровень системного воспаления. У пациентов с хронической болью провоспалительные цитокины не только усугубляют течение болевого синдрома, но и подавляют активность и выраженность иммунного ответа (особенно у лиц пожилого возраста).

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов [12].

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ COVID-19

Основные рекомендации по общему ведению больных с хроническим болевым синдромом в условиях пандемии [8, 21]:

1) ограничить назначение КС, в особенности внутрисуставное введение, так как существенно возрастает риск инфицирования;

2) ограничить использование трансдермальной формы фентанила, поскольку повышение температуры тела может увеличить его абсорбцию и привести к риску развития нежелательных явлений (вторичной депрессии дыхания, особенно у астеничных пациентов), в случае необходимости нужно перевести больного на пероральную форму;

3) не следует назначать новый опиоидный анальгетик лицам, уже находящимся на данной терапии, или изменять схему лечения, поскольку повышается риск развития дыхательной недостаточности;

4) не следует отменять КС, обладающие иммуносупрессивным действием, которые были назначены для лечения бронхиальной астмы или другого аутоиммунного заболевания;

5) усилить контроль состояния онкобольных, находящихся в изоляции в домашних условиях и получающих опиоидные ЛП (в частности, налоксон), особенно лиц, страдающих АГ.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

При терапии болевого синдрома скелетно-мышечного генеза необходим поиск альтернативных ЛП, обладающих противовоспалительным и обезболивающим эффектами, сопоставимыми с таковыми у НПВП, поскольку НПВП могут маскировать ранние симптомы инфекционного заболевания, например лихорадку и миалгию. В лечении больных с хронической болью в условиях сниженного иммунного ответа и существующего воспалительного процесса альтернативой НПВП может стать назначение ЛП, содержащих полисахаридные молекулы, — хондропротекторов (ХП).

Группа ЛП ХП в 2003 г. была особо выделена EULAR [22], они отнесены к препаратам замедленного действия для симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis; SYSADOA) [23], которые включены в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [24]. EULAR были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с ОА [25].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) разработало Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [23], где применение ХП составляет основу базового лечения (Шаг 1).

Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, оказывают еще и модулирующее влияние на уровень

системного воспаления. ХП назначаются по зарегистрированным в инструкции показаниям. Однако в ряде исследований показано, что ХП применяются у больных с аутоиммунными заболеваниями и СД.

ВЛИЯНИЕ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА И ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В СУСТАВЕ

Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несulfатированных дисахаридов ХС [26]. В ряде исследований доказаны следующие эффекты ХП.

1. Воздействие ХС на подавление апоптоза хондроцитов осуществляется посредством ингибирования ядерной транслокации NF-κB в ИЛ-1β-стимулированных хондроцитах [27–29]. Дифференциальный хемореактивный анализ молекулы ГС показал, что он стимулирует ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ, эффектов транскрипционного фактора NF-κB и ФНО-α [30].

2. Противовоспалительный эффект обеспечивается ингибированием индуцированной ИЛ-1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста.

3. ХС подавляет ангиогенез в хряще, при этом возрастает синтез факторов антиангиогенеза и уменьшается воспаление [31].

4. Глюкозамин останавливает прогрессирование дегенерации хряща, стимулируя синтез протеогликанов и уменьшая выработку разрушающих хрящ коллагеназы, агрекиназы, фосфолипазы А2 и других энзимов [32].

5. ГС ингибирует активность ЦОГ-2 посредством предотвращения ко-трансляционного N-гликозилирования ЦОГ-2 и облегчения оборота белка ЦОГ-2 [33].

6. Может проявлять антидиабетические эффекты у больных СД2 (активация PPAR-γ, ингибирование киназы mTOR) [30, 34].

7. Болезнь-модифицирующий эффект при ОА выражается в сокращении площади субхондральной резорбции [35].

Крайне важно, что фармацевтические, очищенные ХС и ГС не оказывают выраженного влияния на уровень глюкозы крови у больных СД2. Компьютерный анализ текстов 21 777 публикаций [36] показал, что ГС может безопасно использоваться для лечения ОА у пациентов с СД2.

Противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов O-ацетилглюкозаминирования указывают на возможность профилактики осложнений СД2.

ГС не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности [36]. В некоторых исследованиях ГС не воздействовал отрицательно на показатели инсулинорезистентности ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов со сформировавшейся резистентностью к инсулину или СД2 [34].

Прием ГС (1500 мг/сут, 12 недель) не стимулирует развитие глюкозотолерантности и не изменяет уровень HbA1c у здоровых добровольцев. Схожие данные получены в другом исследовании: прием ГС (1500 мг/сут, 90 сут) не оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину у больных ОА с СД2 и без диабета [37].

В последнее время при длительном наблюдении (6 мес) доказан противовоспалительный эффект комбинированного ХП (глюкозамина гидрохлорид 1500 мг + хондроитина сульфат 1200 мг) у 96 больных, сопоставимый с таковым у НПВП (целекоксиб, 200 мг) у 93 больных ОА коленных

суставов [38]: уровень ИЛ-6 после лечения комбинацией ХС был ниже, чем у 50% больных, принимавших целекоксиб. Подобные результаты получены в исследовании [39]: эффект комбинированного ХП (гидрохлорида глюкозамин 250 мг + хондроитина сульфат 200 мг) у 606 больных был сопоставим с таковым целекоксиба (200 мг) у 302 человек с ОА коленного сустава. В исследовании CONCEPT [40] показана сходная клиническая эффективность ХС (800 мг) и целекоксиба (200 мг). Таким образом, ХП могут рассматриваться как средства первой линии в клинических рекомендациях по лечению ОА коленного сустава.

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИИ

Пациенты гериатрического профиля должны находиться на особом контроле. Общие рекомендации по соблюдению простых правил поведения в условиях изоляции для пожилых людей — ежедневные упражнения и активность. Реабилитационные мероприятия следует проводить только у больных, недавно перенесших плановые операции, переломы. Необходимо насколько возможно сократить посещения пациентами клиник и очные консультации, заменив их общением по телефону или телеконсультациями.

Занятия спортом в период вынужденной изоляции не только помогают поддержать здоровье, но и способствуют сохранению душевного равновесия. ВОЗ [41] считает достаточным уровнем активности 150 минут умеренных физических нагрузок либо 75 минут интенсивных физических нагрузок в неделю.

Упражнения для лиц пожилого возраста, страдающих хроническими болями и находящихся на самоизоляции

1. Ходьба: сделать 8–10 тыс. шагов в день, просто перемещаясь в квартире, а не гуляя по улице, практически нереально; включите ритмичную музыку, выберите максимально продолжительный отрезок для ходьбы в помещении и шагайте в своем комфортном темпе. Если места совсем мало, можно ходить на месте.

Тем, кому сложно ходить, например из-за ОА, можно выполнять упражнения сидя, стоя или лежа на выбор, в зависимости от физической формы.

2. Подъемы ног (сидя или стоя): возьмите полотенце среднего размера и поднимите руки вверх, растягивая его. Сделайте вдох, слегка прогнувшись назад, и на выдохе опустите руки вниз, одновременно поднимая колено правой ноги до касания с полотенцем; на вдохе — руки вверх, нога вниз; продолжайте упражнение, чередуя правую и левую ногу; дышите активно, полотенце держите натянутым, оно не должно провисать; 8–12 повторений для каждой ноги.

3. Наклоны вперед (сидя или стоя): возьмите палку или швабру и поставьте вертикально перед собой; держитесь двумя руками за верхний кончик; вдох — и на выдохе начинайте наклоняться вперед, насколько сможете, перебирая руками палку вниз; на вдохе поднимайтесь обратно, также перехватывая палку руками; повторите 8–12 раз.

4. Повороты назад (сидя или стоя): держась за палку, на вдохе левую руку, развернув ладонью вверх, отведите влево назад, поворачиваясь всем корпусом; голова поворачивается вслед за рукой; на выдохе вернитесь в центр; теперь повторите вправо; старайтесь дышать глубоко и поворачиваться по возможности дальше; при этом стремитесь вытягиваться в потолок; не спешите, выполняйте упражнение медленно и продуманно; 8–12 повторов в каждую сторону.

5. Наклоны в сторону (сидя или стоя): нужно взять полотенце, как в упражнении № 2; вдох, и на выдохе наклониться вправо, растягивая полотенце; на вдохе вернуться в вертикальное положение, повторить наклон влево. Почувствуйте вытяжение по всей боковой длине туловища и бедра во время наклона; руки остаются прямыми, и не сгибайте их (!); не наклоняйте голову к плечу; 8–12 раз в каждую сторону. Облегченный вариант — наклон с одной рукой.

6. Прогиб — сгибание (стоя на четвереньках): вдох, на выдохе нужно отвести таз назад и сесть на пятки, вытянув руки вперед; на вдохе вернуться в исходное положение; еще вдох, затем на выдохе прогнуться вперед; выпрямиться в тазобедренных суставах, опираясь руками на пол, посмотреть вверх; на выдохе вернуться в исходное положение; повторить 8–12 раз.

7. Нога — рука (лежа на полу): сложите в несколько слоев плед или одеяло, используйте как коврик; держите в руках какой-нибудь нетяжелый предмет, например небольшую мягкую игрушку или рулон туалетной бумаги/пачку салфеток; лягте, сделайте вдох и на выдохе согните ноги в коленях и подтяните к животу, одновременно вытяните вверх руки с игрушкой, округлите спину и плечи, приподнимите голову; поясницу прижмите к полу и начинайте упражнение; на вдохе вытяните левую ногу над полом и одновременно отведите правую руку с игрушкой вправо, левая рука повернута вверх;

на выдохе вернитесь в центр; теперь вдох — и правая нога вытягивается, левая рука уходит с игрушкой влево; повторите 8–12 циклов в каждую сторону; дышите равномерно, не задерживайте дыхание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации, предложенные международными обществами [42] и Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), касаются сохранения режима изоляции, соблюдения простых гигиенических мероприятий. Подробно расписаны также указания по использованию лекарственных препаратов разных фармакологических групп, схемы и режимы дозирования: акцент на иммунносупрессанты сделан European League Against Rheumatism, акцент на опиоиды — American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine и European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, акцент на глюкокортикоиды — British Society for Rheumatology. Отечественные ревматологи сделали упор на болезнь-модифицирующие противоревматические средства. Нами предпринята попытка предоставить выбор терапии больным с заболеваниями суставов, и мы взяли на себя смелость рекомендовать хондропротекторы, обладающие всеми необходимыми свойствами для длительного лечения в условиях изоляции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (дата обращения — 20.04.2020).
2. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения — 20.04.2020).
3. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. <https://talk.ictvonline.org/> (дата обращения — 20.04.2020).
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5: 536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
5. Shanthanna H., Cohen S.P., Strand N., Lobo C., Eldabe S., Bhatia A. et al. Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic. A Joint Statement by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). URL: <https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-covid-19-pandemic> (дата обращения — 20.04.2020).
6. COVID-19 and food safety: guidance for food businesses. URL: <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-and-food-safety-guidance-for-food-businesses> (дата обращения — 20.04.2020).
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические Рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 от 03.06.2020. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (дата обращения — 03.06.2020). [Russian Federation Ministry of Health. Provisional Guidelines "Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)". Version 7 of June 3, 2020. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (accessed June 3, 2020). (in Russian)]
8. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezni-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/> (дата обращения — 20.04.2020). [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. Draft Guidelines of the Russian Association of Rheumatologists (a nationwide public organization). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezni-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/> (accessed April 20, 2020). (in Russian)]
9. EULAR: Guidance for patients COVID-19: outbreak. URL: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_COVID_19_outbreak.cfm (дата обращения — 20.04.2020).
10. British Society for Rheumatology: COVID-19: guidance for rheumatologists. URL: <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/COVID-19-coronavirus-update-members> (дата обращения — 20.04.2020).
11. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380(9836): 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
12. Mills S.E.E., Nicolson K.P., Smith B.H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br. J. Anaesth.* 2019; 123(2): e273–83. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.023
13. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7(1): 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
15. Ren K., Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat. Med.* 2010; 16(11): 1267–76. DOI: 10.1038/nm.2234
16. Franchi S., Moschetti G., Amodeo G., Sacerdote P. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2914. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02914
17. Sytsma T.T., Greenlund L.K., Greenlund L.S. Joint corticosteroid injection associated with increased influenza risk. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2018; 2(2): 194–8. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.01.005

18. Шавловская О.А., Наумов А.В. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. Ремедиум. 2020; 4-5-6: 28–38. [Shavlovskaya O.A., Naumov A.V. Updated recommendations of the American College of Rheumatology for the management of patients with osteoarthritis. Remedium. 2020; 4-5-6: 28–38. (in Russian)]. DOI: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6
19. American College of Rheumatology. COVID-19 Clinical guidance for adult patients with rheumatic diseases. URL: <https://www.rheumatology.org/announcements> (дата обращения — 20.04.2020).
20. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2020; 72(2): 149–62. DOI: 10.1002/acr.24131
21. Shanthanna H., Cohen S.P., Strand N., Lobo C.A., Eldabe S., Bhatia A. et al. Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic (ASRA Society, ESRA Society). URL: www.asra.com/COVID-19/cpguidance (дата обращения — 20.04.2020).
22. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F., Alekseeva L., Arden N.K., Bijlsma J.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68(1): 8–17. DOI: 10.1136/ard.2007.084772
23. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Vergés J., Pelletier J.-P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. Molecules. 2015; 20(3): 4277–89. DOI: 10.3390/molecules20034277
24. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinget K.L. al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2018; 77(6): 797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662
25. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.-P., Branco J., Brandi M.L., Guillemin F. 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 Rheumatism. 2014; 44(3): 253–63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
26. Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2019; 11(I): 6–12. [Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Artemenko A.R. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. Rus. Med. J. Medical Review. 2019; 11(I): 6–12. (in Russian)]
27. Qian L., Jianfeng W., Yingjiao S., Shijie H. Chondroitin sulfate from sturgeon bone protects chondrocytes via inhibiting apoptosis in osteoarthritis. Int. J. Biol. Macromol. 2019; 134: 1113–19. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.110
28. Gouze J.N., Gouze E., Popp M.P., Bush M.L., Dacanay E.A., Kay J.D. et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 β . Arthritis Res. Ther. 2006; 8(6): R173. DOI: 10.1186/ar2082
29. Stabler T.V., Huang Z., Montell E., Vergés J., Kraus V.B. Chondroitin sulphate inhibits NF- κ B activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. Osteoarthritis Cartilage. 2017; 25(1): 166–74. DOI: 10.1016/j.joca.2016.08.012
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018; 12(2): 36–43. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Reier I.A., Karateev A.E. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal antiinflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. Modern Rheumatology Journal. 2018; 12(2): 36–43. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
31. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.-E., Montell E., Vergés J., Munaut C. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. Arthritis Res. Ther. 2012; 14(2): R58. DOI: 10.1186/ar3771
32. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Diez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J. et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11(4): 290–8. DOI: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1
33. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Клинические возможности комплексного подхода в лечении рецидива хронической боли в коленных суставах у пациентов с коморбидными заболеваниями. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2019; 1(II): 1–7. [Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Clinical possibilities of a comprehensive approach in the chronic knee pain relapse treatment in patients with comorbid diseases. Rus. Med. J. Medical Review. 2019; 1(II): 1–7. (in Russian)]
34. Tannis A.J., Barban J., Conquer J.A. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12(6): 506–11. DOI: 10.1016/j.joca.2004.03.001
35. Tat S.K., Pelletier J.-P., Vergés J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. Arthritis Res. Ther. 2007; 9(6): R117. DOI: 10.1186/ar2325
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рудаков К.В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. Consilium Medicum. 2019; 21(4): 75–83. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Rudakov K.V. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. Consilium Medicum. 2019; 21(4): 75–83. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190309
37. Saghafi M., Karimi M., Bonakdaran S., Massoudnia N. Oral glucosamine effect on blood glucose and insulin levels in patients with non-diabetic osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch. Rheumatol. 2016; 31(4): 340–5. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5632
38. Navarro S.L., Herrero M., Martinez H., Zhang Y., Ladd J., Lo E. et al. Differences in serum biomarkers between combined glucosamine and chondroitin versus celecoxib in a randomized, double-blind trial in osteoarthritis patients. Anti-Inflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2020; 19(2): 190–201. DOI: 10.2174/1871523018666190115094512
39. Hochberg M., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.-R., Arden N. et al. SATO427 Multicentric osteoarthritis intervention study with SYSADOA (MOVES): effects of combined glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73(suppl.2): S749. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4950
40. Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(9): 1537–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860
41. Европейское региональное бюро ВОЗ. Оставайтесь физически активными во время самокарантина. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/stay-physically-active-during-self-quarantine> (дата обращения — 20.04.2020). [WHO Regional Office for Europe. Stay physically active during self-quarantine. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/stay-physically-active-during-self-quarantine> (accessed April 20, 2020). (in Russian)]
42. Cohen S.P., Baber Z.B., Buvaanendran A., Brian L.T.C., McLean C., Chen Y. et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. Pain Medicine. pnaa127. DOI: 10.1093/pm/pnaa127 ■

Поступила / Received: 07.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2020