

CZU 616.36-004-002:616.94-036

## INFECȚIILE BACTERIENE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ: EPIDEMIOLOGIE ȘI ASPECTE FIZIOPATOLOGICE

Denis ARDELEANU<sup>1</sup>, Eugen TCACIUC<sup>2</sup>,  
Nicolae PROCA<sup>1</sup>, Kalina BUGOR<sup>1</sup>,  
Ecaterina PITEL<sup>1</sup>, Adela ȚURCANU<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican,

<sup>2</sup>USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### **Bacterial infections in patients with cirrhosis of the liver: epidemiology and pathophysiological aspects**

*Liver cirrhosis is characterized by a reduced defensive reaction to bacterial infections and patients with cirrhosis are at increased risk of developing infections, sepsis and death. The most common bacterial infections in these patients are spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract infection, pneumonia, skin and soft tissue infection and bacteremia. The most common causes are Gram negative bacteria. The mechanisms of increased susceptibility to infections in cirrhosis are unclear. Numerous mechanisms implicated in altered and diminished immunity include increased shunting of blood away from the liver, qualitative dysfunction of the reticuloendothelial system, decreased opsonisation capacity of the ascitic fluid, and increased intestinal permeability of bacteria and associated endotoxins. Further studies of early diagnosis, prevention and treatment are needed to improve the outcomes in patients with cirrhosis.*

### Introducere

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al tuturor bolilor cronice ale ficatului, este o boală cu evoluție progresivă, care spre final duce la deces, unica opțiune de tratament fiind transplantul hepatic. Decompensarea cirozei hepatice are o povară uriașă de morbiditate și mortalitate în societate.

În ultimii 30 de ani s-au înregistrat progrese majore în cunoașterea și gestionarea bolilor hepatice. În ciuda acestui fapt, în Uniunea Europeană există aproximativ 29 de milioane de persoane care încă suferă de o afecțiune hepatică cronică. Datele disponibile sugerează că aproximativ 0,1% din populația europeană este afectată de ciroză, ceea ce corespunde cu 14-26 de cazuri noi pe an la 100000 de locuitori sau cu aproximativ 170000 decese pe an [2, 10].

Deși creșterea mortalității din cauza cirozei este atribuită cel mai adesea complicațiilor directe ale pierderii funcției hepatice, un procent semnificativ de mortalitate îi revine infecțiilor bacteriene, aceasta variind de la 7% la 40% [2].

Infecțiile bacteriene, indiferent de etiologie, reprezintă o complicație severă a cirozei. Conform unui studiu de metaanaliză, infecțiile la pacienții cu ciroză cresc mortalitatea de aproximativ patru ori. Consecințele infecției includ spitalizare prelungită,

leziuni renale acute, deces, de-listare din transplantul de ficat și susceptibilitate la infecții viitoare. Eliberarea mediatorilor inflamatori în timpul infecției duce la insuficiență hemodinamică sistemică, renală și hepatică, care afectează în mod semnificativ prognoza chiar și după rezolvarea infecției.

Rata mortalității după infecție la pacienții cu ciroză rămâne ridicată și nu s-a schimbat semnificativ în ultimele decenii. Utilizarea pe larg a chinolonelor și a altor antibiotice în ciroză a indus schimbări în flora bacteriană și dezvoltarea rezistenței la antibiotice. Lipsa studiilor cu mai multe centre limitează generalizarea rezultatelor disponibile. Sunt necesare modularea infecțiilor față de starea imună de bază, funcția de barieră intestinală și medicamente superimpuse, cum ar fi beta-blocante, inhibitori ai pompei de protoni și antibiotice. Pentru a îmbunătăți rezultatele, sunt necesare noi studii privind prevenirea, diagnosticul timpuriu și tratamentul adecvat.

### Materiale și metode

În studiul efectuat au fost utilizate resursele informaționale ale Bibliotecii Științifice Medicale a Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, precum și publicații din revistele de specialitate aflate în bazele de date ale bibliotecilor electronice PubMed, Medline, Medscape și Hinari.

În acest articol ne propunem să revizuim datele literaturii privind: epidemiologia și patogeneza infecțiilor la pacienții cu ciroză hepatică, impactul lor asupra evoluției cirozei și direcțiile pe viitor.

### Epidemiologie

Studiile prospective recente au arătat că 32-34% din pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă o infecție bacteriană fie la momentul internării, fie mai târziu, în timpul spitalizării [1]. Dintre pacienții cirolici care sunt internați pentru hemoragie gastrointestinală, rata de infectare este chiar mai ridicată, la o valoare estimată de 45%, și s-a dovedit a fi asociată cu eșecul de a controla sângerarea și cu rapelul variceal timpuriu [7]. Aceste cifre contrastează puternic cu ratele generale de infecție de 5-7% pentru populația generală și subliniază conceptul de ciroză ca fiind o stare de imunodeficiență dobândită.

Dezvoltarea infecției în ciroză este asociată cu o mortalitate semnificativ mai mare, care s-a dovedit a fi independentă de severitatea bolii hepatice. De fapt, mortalitatea internă a pacienților cu infecție cirolică este de aproximativ 15%, de două ori mai mult față de pacienții fără infecție. Mai mult, infecția este direct responsabilă pentru 30-50% din decesele cauzate de ciroză [9].

Cele mai frecvente infecții la pacienții cu ciroză hepatică sunt: peritonita spontană bacteriană (PBS) cu 25%, urmată de infecții ale tractului urinar (20%), pneumonie (15%), bacteriemie în urma unei proceduri terapeutice, celulită și bacteriemie spontană [4]. Infecțiile sunt pozitive în 50-70% din cazuri. Organismele cauzatoare de infecție dobândită în comunitate sunt bacili gramnegativi (BGN), în special *Escherichia coli*, în aproximativ 60%, cocci grampozitivi (CGP) în aproximativ 30-35% și mixtă în 5-10% cazuri. Infecțiile nosocomiale se comportă diferit cu CGP (60%) și pozitiv cu BGN (30-35%), ca urmare a utilizării procedurilor terapeutice și a terapierilor antibiotice anterioare [4]. Pe lângă *Escherichia coli*, bacteriile cele mai frecvent izolate sunt *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* și *Streptococcus pneumoniae*.

În ciroză, organismele mai puțin virulente cauzează infecții care sugerează că, în ciroza avansată, bacteriile nu trebuie să dezvolte strategii pentru a eluda apărarea gazdei și a o invadea. În timp ce BGN, în special *Escherichia coli*, sunt agenți cauzatori ai peritonitei bacteriene spontane (PBS) și ai infecțiilor tractului urinar, bacteriile grampozitive predomină în pneumonie (*Streptococcus pneumoniae*) și bacteriemie asociată cu procedura (*Staphylococcus aureus*). Infecțiile fungice, în special speciile *Candida*, sunt implicate în până la 15% din sepsisul sever în ciroză [6].

Pentru veridicitatea datelor, prezentăm rezultatele unui studiu retrospectiv de proporții, realizat recent în Taiwan. Au fost analizate fișele a 4.576 de pacienți internați în spital cu ciroză și ascită. Dintre ei, 1.294 (28,2%) au fost diagnosticați cu boli infecțioase în timpul spitalizării. Cele mai răspândite boli infecțioase au fost: peritonita bacteriană spontană (PBS) – 645 bolnavi sau 49,8%, sepsisul – 188 sau 14,5%, infecția tractului urinar – 151 sau 11,7% și pneumonia – 100 sau 7,7%. O bază de date privind mortalitatea la nivel național a fost utilizată pentru a identifica data decesului și pentru a calcula mortalitatea totală a pacienților la 30 de zile și la 90 de zile.

### Rezultate obținute

În grupul fără infecție, ratele de mortalitate la 30 de zile și la 90 de zile ale pacienților cirofici cu ascite au fost de 12,7% și, respectiv, 26,0%. În grupul cu infecție, ratele de mortalitate la 30 de zile și 90 de zile ale pacienților cirofici cu ascite au fost de 19,9% și, respectiv, 35,1%. Grupul cu infecție a inclus 645 (49,8%) pacienți cu peritonită bacteriană spontană, 188 (14,5%) cu sepsis, 151 (11,7%) cu UTI și 100 (7,7%) bolnavi cu pneumonie. Ceilalți 210 (16,2%) pacienți au avut alte boli infecțioase sau infecții duble în timpul spitalizării.

Ratele mortalității la 30 de zile la pacienții cu peritonită bacteriană spontană, sepsis, infecții ale tractului urinar și pneumonie au fost de 19,7%, 25,5%, 14,6% și 32,0% respectiv. Ratele mortalității la 90 de zile ale pacienților cu peritonită bacteriană spontană, sepsis, infecții ale tractului urinar și pneumonie au fost de 33,5%, 44,7%, 31,8%, 51,0% respectiv. Comparativ cu PBS, pneumonia a avut o mortalitate mai mare de 30 de zile (32,0% versus 19,7%,  $P = 0,005$ ) și de 90 de zile (51,0% versus 33,5%,  $P = 0,001$ ) [8].

Așadar, prezența bolilor infecțioase crește de aproximativ 1,8 ori mortalitatea la 30 de zile la pacienții cu ciroză și ascită. Peritonita bacteriană spontană este responsabilă pentru aproape jumătate din infecțiile depistate la pacienții cu ciroză și ascite, dar pneumonia prezintă cel mai mare risc pentru mortalitatea globală la 30 și 90 de zile în rândul acestor pacienți.

### Patogenia infecțiilor bacteriene la pacienții cu ciroză

Sunt cunoscuți mai mulți factori care facilitează o infecție bacteriană: stadiul bolii hepatice, afectarea barierei cutaneo-mucoase, patologia asociată (diabetul zaharat, neoplazia), hemoragia gastrointestinală superioară, manevrele invazive.

Mecanismele intrinseci care fac pacienții cu ciroză mai susceptibili de a dezvolta infecții bacteriene nu au fost încă pe deplin elucidate. Cea mai acceptată ipoteză este că ciroza afectează apărarea imună a organismului și este, prin urmare, o boală care duce la imunodeficiență.

Factorii circumstanțiali care facilitează dezvoltarea infecțiilor bacteriene la pacienții cirofici, în special la cei cu un anumit tip de decompensare, includ malnutriția, care este foarte frecventă în ciroza de orice etiologie, alcoolismul cronic și, mai recent, utilizarea terapiei supresive a fost asociată cu dezvoltarea PBS și a altor infecții. Inhibitorii pompei de protoni, utilizați pe scară largă în ciroză, facilitează supraaglomerarea și translocarea bacteriilor enterice. Procedurile medicale cu potențial iatrogen, cum ar fi cele care implică catetere sau sonde, precum și alte proceduri invazive sunt principalii factori iatrogenici care pot declanșa infecții bacteriene.

Defectele imune, în principal cele dobândite, dar și genetice, și translocația bacteriană sunt mecanismele principale implicate în patogenizarea infecției în ciroză. Atât imunitatea mediată umoral, cât și cea mediată celular sunt deprimare. În ciroză, clearance-ul scăzut al bacteriilor, precum și modificările structurale și funcționale ale mucoasei intestinale conduc la o creștere a permeabilității pentru bacterii și produsele derivate. Acest lucru favorizează trans-

locarea bacteriană, ceea ce crește susceptibilitatea la infecție, în special PBS. Deficiențele la C3 și C4, deteriorarea clearance-ului mediat de receptorul macrofagic Fcγ al bacteriilor acoperite cu anticorpi și reglarea în jos a exprimării antigenului leucocitelor umane monocitare DR pot contribui, de asemenea, la această apărare modificată [5]. În unele cazuri, un răspuns imun dereglat induce o producție importantă de mediatori inflamatori, ceea ce duce la un răspuns proinflamator excesiv. Acest proces poate conduce la insuficiență renală, insuficiență multiplă de organe și rate de mortalitate ridicate.

Encefalopatia hepatică și intubarea traheală sunt, de obicei, considerate a fi factori de risc pentru dezvoltarea pneumoniei la pacienții cu ciroză. În plus, infecția cu gripă poate crea decompensare hepatică, ducând la pneumonie bacteriană secundară severă la pacienții cu ciroză [8]. În plus, produsele din sânge pe bază de plasmă măresc leziunile pulmonare acute, asociate cu transfuzia, care afectează clearance-ul pulmonar, iar pacienții care primesc aceste produse din sânge sunt predispuși la dezvoltarea pneumoniei.

## Concluzii

În concluzie putem menționa că infecțiile bacteriene au un rol semnificativ în decompensarea pacienților cu ciroză hepatică. În ultimele decenii s-au înregistrat progrese importante în controlul infecțiilor bacteriene în ciroza decompensată. Diverse studii clinice controlate, analizate în conformitate cu criteriile stricte ale medicinei bazate pe dovezi, au demonstrat că măsurile profilactice și terapeutice s-au dovedit a fi eficiente în reducerea morbidității și au dus la creșterea supraviețuirii pacienților cu ciroză chiar și în stadiile decompensate [3].

Cu toate acestea, există probleme atât în ceea ce privește depistarea timpurie, terapia, cât și privind profilaxia proceselor infecțioase. Odată cu apariția rezistenței la antibioticele utilizate în mod obișnuit, este nevoie de un control mai strict al administrării antibioticelor la pacienții cirofici. Sunt necesare, de asemenea, cercetări suplimentare regionale, conform antibioticorezistenței fiecărei regiuni în parte.

O atenție deosebită trebuie acordată atunci când se utilizează profilaxia cu antibiotice. Din cauza datelor clinice și paraclinice sărace, pentru diagnosticarea infecțiilor la pacienții cu ciroză hepatică este necesară depistarea noilor markeri paraclinici, care vor ușura diagnosticarea timpurie (de exemplu, studierea disfuncției endoteliale și a insuficienței renale relative).

## Bibliografie

1. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. et al. *Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study*. In: *Digestive and Liver Disease*, 2001; nr. 33(1), p. 41–48.
2. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. In: *J. Hepatol.*, 2013; nr. 58, p. 593–608.
3. Edna Strauss. *The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis*. In: *Annals of Hepatology*, January-February, vol. 13, no. 1, 2014, p. 7-19.
4. Fernandez J., Navasa M., Gómez J. et al. *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35(1), p. 140–148.
5. Garcia-Tsao G., Wiest R. *Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis*. In: *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 2004; nr. 18(2), p. 353–372.
6. Gustot T., Durand F., Lebec D., Vincent J.L., Moreau R. *Severe sepsis in cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2009; nr. 50(6), p. 2022–2033.
7. Hou M.C., Lin H.C., Liu T.T. et al. *Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial*. In: *Hepatology*, 2004; nr. 39(3), p. 746–753.
8. Tsung-Hsing Hung, Chih-Wei Tseng, Yu-Hsi Hsieh, Kuo-Chih Tseng, Chih-Chun Tsai and Chen-Chi Tsai. *High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites*. In: *BMC Gastroenterology*, 2013.
9. Sunil K. Taneja and Radha K. Dhiman. *Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis*. In: *Int. J. Hepatol.*, 2011; nr. 2011: 784540.
10. Zatoński W.A., Sulkowska U., Mańczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A.B., La Vecchia C. *Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe*. In: *Eur. Addict. Res.*, 2010; nr. 16, p. 193–201. [PubMed]

CZU 616.72-007.248-085+615.276

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ БИОПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА. ФОКУС НА ПРЕПАРАТЕ АЛФЛУТОП Владимир Васильевич БАДОКИН

### Summary

***The usage of bioproducts in osteoarthritis treatment. The focus on the Alfutop medication***

*Basic therapy of osteoarthritis (OA) using preparation which has a composition similar to the hyaline cartilage matrix, is reviewed. This drug has a clear anti-inflammatory and analgesic effect, normalizes the function of affected joints, improves the quality of life of patients, and also has a potential structural-modifying effect. Due to this therapy, the daily requirements in NSAIDs can be significantly reduced. The treatment with this drug is safe, well-tolerated by patients and can be used in OA complex therapy.*

Несмотря на многочисленные исследования в области морфологии, изучения структуры и функции хрящевой ткани в норме и при остеоартрозе (ОА), фармакотерапия этого заболевания, его лечение оставляют желать лучшего и редко удовлетворяют как лечащего врача, так и пациента. При ОА пока не получено столь существенного прорыва, как это наблюдается при ревматоидном артрите или спондилоартритах. Это, прежде всего, относится к хондроактивным препаратам, способствующих замедлению прогрессирования ОА.

Эффективность симптом-модифицирующих препаратов медленного действия, ранее называвшихся хондропротекторами, все еще не определена. Безусловно следует продолжать поиск таких средств, которые бы активно воздействовали не только на проявления воспаления при ОА, но также позитивно влияли на обмен суставного хряща и его репарацию. В этом плане заслуживает внимания препарат Алфлутоп.

Алфлутоп является биотехнологическим препаратом, который включает комплекс сбалансированных элементов. В его состав входят: хондроитины (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), аминокислоты, миоинозитолфосфаты, соли Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn, глюконовая кислота, глицерофосфолипидные соединения. Такой состав обеспечивает биологическую и фармакологическую активность этого препарата. Хондроитин сульфаты стимулируют синтез гиалуроновой кислоты, способствуют гидрофобности хрящевой ткани, улучшают микроциркуляцию в субхондральной кости, повышают синтез основного вещества хрящевой ткани – протеогликанов, подавляют NO-апоптоз хондроцитов. Кроме того, они тормозят резорбцию костной ткани, ускоряют процессы ее репарации, понижают потерю кальция и замедляют прогрессирование ОА, а также угнетают действие специфических агентов (металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов), способствующих деградации соединительной ткани (эластазы, пептидазы, ИЛ-1) и ингибируют гиалуронидазу, которая уменьшает содержание гиалуроновой кислоты. Дерматансульфат по структуре схож с хондроитин сульфатом и принимает участие в регуляции таких фундаментальных процессов, как рост, развитие, клеточная пролиферация, модулируя активность факторов роста. Кератансульфат секретируется хондроцитами, а при

повреждении ткани или ином патологическом процессе его синтез уменьшается.

Глюкуроновая кислота является предшественницей синтеза гиалуроновой кислоты, а миоинозитолфосфаты выполняют роль важных передатчиков сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах [18, 19]. Что же касается свободных аминокислот и микроэлементов, то они имеют большое значение для обменных процессов в хрящевой ткани [4, 5]. Основным механизмом действия Алфлутопа является стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты (ГК) и уменьшение ее деградации за счет снижения активности гиалуронидазы.

Основной функцией ГК, имеющей высокую молекулярную массу, является поддержание надлежащей вязкоупругости синовиальной жидкости. Благодаря этому свойству ГК служит в качестве амортизатора. Вязкость может уменьшаться, а структурная целостность нарушается деполимеризирующим действием гиалуронидазы. Из-за уменьшения размеров молекул вязкость гиалуроновой кислоты снижается. Фрагментированная ГК, напротив, обладает сильными ангиогенными, воспалительными и иммуностимулирующими свойствами.

Ферментативная активность гиалуронидазы при ОА в присутствии препарата Алфлутоп иллюстрируется на рисунке 1. Алфлутоп существенно в большей степени (почти в 3 раза) приводит к ингибированию гиалуронидазы чем глицерризиновая кислота – сильный ингибитор того же фермента [14].

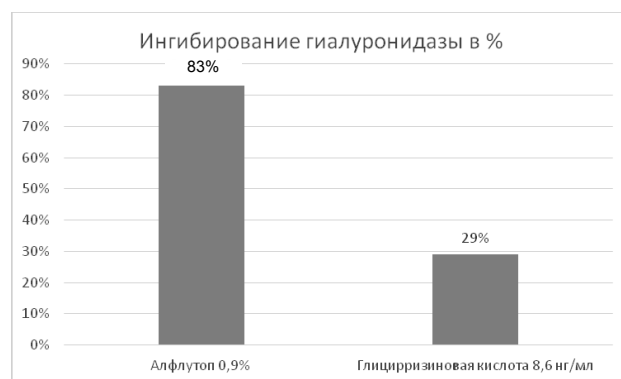


Рисунок 1. Ингибирование гиалуронидазы Алфлутопом и глицерризиновой кислотой

Влияние Алфлутопа на синтез гиалуроновой кислоты имеет важное значение и обосновывает его патогенетическое действие при ОА. Кроме описанных выше функций эта кислота является

также стержнем молекул протеогликана – основы матрикса гиалинового хряща.

Кроме того, препарат стимулирует синтез протеогликанов, подавляет экспрессию металлопротеиназ – одних из основных молекул, способствующих дегенерации хряща. Он обладает обезболивающим действием, снижает выраженность воспаления, способствует уменьшению потребности в НПВП и обладает структурно-модифицирующим действием [8]. Вместе с тем, Алфлутоп обладает ещё и антиоксидантной активностью [7].

Доказательства биологической активности Алфлутопа демонстрируют результаты исследований по оценке механизма его действия и влияния на окислительный стресс, в частности на активные формы кислорода. Активные формы кислорода участвуют в воспалительных процессах путем прямого и непрямого действия. Супероксид-анион имеет прямое деструктивное воздействие на клеточные мембраны. Помимо прямых цитотоксических эффектов, он действует опосредованно благодаря способности индуцировать клеточный синтез таких цитокинов, как ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8.

Анализируя внеклеточное высвобождение цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) с использованием методов анализа проточной цитометрии (Flow cytometry) было показано, что противовоспалительный эффект *in vitro*, индуцированный препаратом Алфлутоп, осуществляется через механизмы, участвующие в цитокиновой сигнализации на генетическом и фенотипическом уровнях [7]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ), синтезируемые активированными синовиоцитами, мононуклеарными клетками или суставным хрящом, значительно усиливают экспрессию генов металлопротеиназ, которые разрушают внеклеточный белковый матрикс. ФРЭС можно рассматривать как аутокринный стимулятор хондроцитов, который опосредованно влияет на основные деструктивные процессы при ОА [7].

При определенных физиологических и патологических условиях кислород может переходить в активные формы, которые участвуют в регуляции различных биологических процессов, включая активацию клеток, пролиферацию, гибель и потенцирование катаболических процессов, свойственных ОА. Окислительный стресс

при ОА приводит не только к дегенерации хряща, но и оказывает косвенное действие, активируя коллагеназы, проферменты и стимулируя регуляцию некоторых генов, кодирующих ферменты, участвующие в деструкции матрикса хряща и продукции цитокинов [8].

Свободные радикалы оказывают различное воздействие на хондроциты, регулируют синтез коллагена и протеогликанов, активно воздействуют на экспрессию цитокинов, активируют матриксные металлопротеиназы, подавляют пролиферацию хондроцитов и способствуют их апоптозу [9, 11]. Доказано, что при ОА активные формы кислорода образуются в избытке в хряще и синовиальной оболочке. Они могут непосредственно окислять нуклеиновые кислоты, транскрипционные факторы, мембранные фосфолипиды, внеклеточные и внутриклеточные компоненты, что приводит к нарушению биологической активности, клеточной гибели и дегенерации белковых структур внеклеточной матрицы [10–12].

Многоязычная биологическая активность Алфлутопа способствует как симптом-модифицирующему, так и структурно-модифицирующему действию при ОА, что было показано в краткосрочных и долгосрочных исследованиях по эффективности этого препарата.

Доказательства симптом-модифицирующего действия Алфлутопа получены в многоцентровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Институтом ревматологии РАН, совместно с ГБОУ ВПО *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*, Москва, и ГБОУ ВПО *РНИМУ им. Н.И. Пирогова*, Москва, Россия [15]. В исследование были включены 90 пациентов с гонартрозом, которые были рандомизированы на две группы: 1-я ( $n = 45$ ) получала внутримышечно инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), 2-я ( $n = 45$ ) – инъекции плацебо, при этом использовался изотонический раствор натрия хлорида по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Длительность терапии составила 2 года. К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по WOMAC, чем в группе плацебо. Выявлены достоверные различия между двумя группами по интенсивности боли по WOMAC, которые оказались также достоверными (*рисунок 2*).

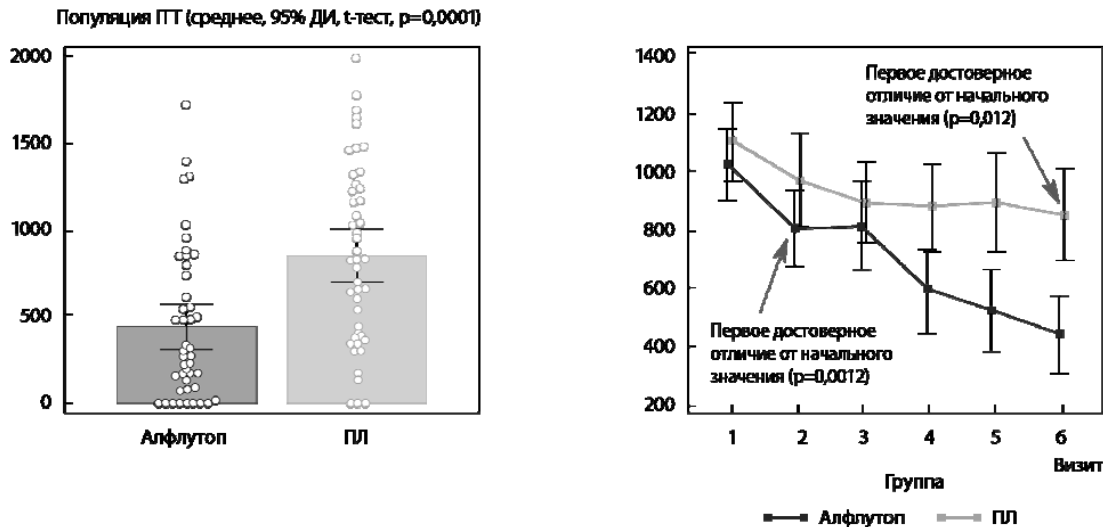


Рисунок 2. Суммарный индекс WOMAC к моменту завершения исследования

Достоверное снижение скованности наблюдалось к третьему визиту в основной группе и отсутствовало в группе плацебо, что в равной степени относилось и к шкале Функциональная недостаточность WOMAC. По суммарному индексу WOMAC к концу исследования в группе Алфлутопа достоверное снижение наблюдалось уже ко второму визиту, в группе плацебо – только к четвертому (рисунок 3). Достоверные различия между двумя группами были и по таким показателям, как качество жизни по опроснику EQ-5D и шкале «общая оценка здоровья».

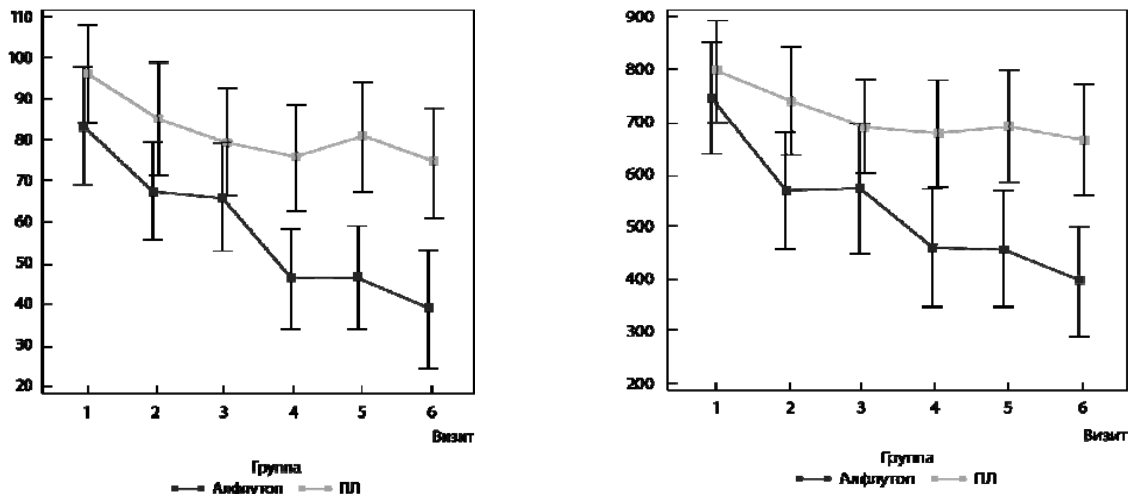


Рисунок 3. Динамика скованности по WOMAC и динамика функциональной недостаточности по WOMAC

В группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 73% пациентов, а в группе плацебо – 40% (рисунок 4).

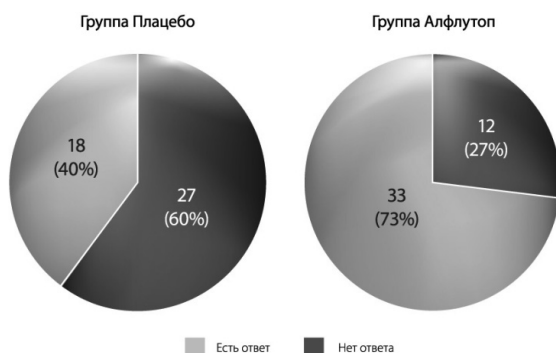


Рисунок 4. Частота ответа на терапию OARSI ( $\chi^2$ ,  $p=0,001$ ), число больных (%)

Если на фоне лечения Алфлутопом суточную дозу НПВП уменьшили 79% пациентов и полностью отменили их прием 21%, то в группе плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% пациентов. Представленные данные свидетельствуют о достоверном симптом-модифицирующем эффекте Алфлутопа.

Вторая часть исследования была посвящена структурно-модифицирующему действию препарата Алфлутоп. С этой целью до начала и после завершения исследования выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию коленных

суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) в динамике [16]. Через 2 года наблюдения оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших Алфлутоп, по сравнению с группой плацебо (6,1% и 38,4% пациентов соответственно). Кроме того, увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных в группе плацебо и только у 27% пациентов на фоне лечения Алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной и большеберцовой кости). Нарастание субхондрального склероза наблюдалось только в группе плацебо. Отрицательная рентгенологическая динамика существенно чаще наблюдалась при 3-й стадии ОА, что подчеркивает важность ранней активной терапии. Результаты терапии Алфлутопом соответствовали динамике уровня маркера деградации хряща СТХ-II. Через 3 месяца содержание этого маркера имело тенденцию к снижению и продолжалось до конца исследования, свидетельствуя об уменьшении деградации суставного хряща. В группе плацебо уровень СТХ-II стойко сохранялся на прежнем уровне. Эти данные свидетельствуют об отчетливом структурно-модифицирующем действии Алфлутопа [16].

Интересным представляется исследование М.С. Светловой [17], в котором оценивалась эффективность Алфлутопа при ОА коленного сустава. В исследовании участвовали 204 пациента с достоверным диагнозом «гонартроз», соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли пациенты с ранним гонартрозом (РГА), которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом.

Препарат вводился в суммарной дозе 30 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема введения Алфлутопа: внутрисуставно по 2 мл на 1 введение с интервалом 2–3 сут., по 5 инъекций в сустав, пораженный гонартрозом, в сочетании с в/м введением по 1 мл (20 инъекций). Курсы Алфлутопа повторяли с интервалом 6 месяцев в течение 5 лет. При усилении болей в коленном суставе назначался диклофенак в суточной дозе 100 мг. Контрольную группу составили пациенты с РГА, которые с момента включения в исследование принимали диклофенак 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиолечения (магнито- и лазеротерапия). При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах.

Уже через 6 месяцев после первого курса терапии Алфлутопом была отмечена значитель-

ная положительная динамика всех клинических показателей. Так, выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе достоверно снизилась по сравнению с исходными значениями, как и функциональный индекс Лекена, а также и суммарный показатель WOMAC. Положительная динамика всех клинических показателей на фоне лечения препаратом Алфлутоп сохранялась в течение всего срока наблюдения. Достоверность различий выраженности боли по ВАШ, функциональному индексу Лекена и индексу WOMAC по сравнению с их исходными значениями сохранялись через 1, 2, 3 года. Через 5 лет лечения Алфлутопом положительный эффект терапии по-прежнему сохранялся, достоверными по сравнению с исходными были различия показателя боли по WOMAC и суммарного индекса WOMAC. На фоне лечения Алфлутопом значительно снизилась потребность пациентов в НПВП, которая достоверно отличалась от исходной на всех сроках наблюдения. После 6 месяцев лечения 21% пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП. Положительные результаты терапии на фоне лечения Алфлутопом через 6 месяцев наблюдения отмечены у 96% пациентов и сохранялись у 90% пациентов в первые 3 года наблюдения. В последующие 2 года эффективность снизилась и определялась у 89,1% и у 75,7% пациентов.

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика клинических показателей через 6 месяцев, 1, 2 и 3 года наблюдения. Однако уже через 2 года наблюдения достоверность различий с исходным значением сохранялась лишь для показателя выраженности боли по ВАШ, а через 3 года значения всех клинических показателей приблизились к исходным. Через 5 лет лечения в контрольной группе была отмечена отрицательная динамика выраженности боли по ВАШ, индексу Лекена и всех составляющих индекса WOMAC. Уже через 3 года терапии пациенты контрольной группы принимали НПВП в тех же дозах, что и на момент включения в исследование, а через 5 лет суточные дозы НПВП превышали исходные.

Таким образом, терапия повторными курсами Алфлутопа на протяжении 5 лет, назначенная на ранних стадиях ОА, оказала положительное влияние на основные симптомы гонартроза: боль, скованность, функциональные нарушения и качество жизни. Положительный эффект терапии сохранялся на всех сроках наблюдения.

Алфлутоп обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Нежелательные реакции встречаются в 3–5% случаев и быстро купируются самостоятельно

при отмене препарата. Чаще всего встречался дерматит в месте введения препарата и небольшое усиление болей в суставах. Препарат не вызывает желудочно-кишечных нарушений. Он применяется при первичном и вторичном ОА, включая пациентов с синовитом. Показанием к его применению являются также дегенеративные заболевания позвоночника — остеохондроз, спондилез. При полиостеоартрозе и дегенеративных заболеваниях позвоночника Алфлутоп вводят внутримышечно по 1 мл на протяжении 20 дней. При ОА крупных суставов препарат применяется внутрисуставно по 2 мл 2 раза в неделю, при этом курс лечения состоит из 5–6 введений. Возможно сочетанное введение Алфлутопа как внутримышечно, так и внутрисуставно, при этом эффективность терапии обычно выше.

Таким образом, Алфлутоп является препаратом для базисной терапии ОА, имеет комплексный состав, сходный с матриксом гиалинового хряща. Он обладает уникальным механизмом действия, направленным на синтез гиалуроновой кислоты и торможение активности гиалуронидазы. Препарат обладает отчетливым противовоспалительным и анальгетическим действием, нормализует функцию пораженных суставов, улучшает качество жизни пациентов, а также обладает структурно-модифицирующим действием. При его назначении удается полностью отменить НПВП или существенно уменьшить их суточную потребность [15]. У него отсутствует взаимодействие с другими лекарственными препаратами, что является важным обстоятельством при ведении больных ОА с коморбидностью. Лечение Алфлутопом безопасно, хорошо переносится пациентами и может применяться как в качестве стартовой терапии ОА, так и в его развернутой стадии.

## Литература

- Atukorala I., Kwoh C. K., Guermazi A. et al. *Synovitis in Knee Osteoarthritis: A Precursor of Disease?* In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2016; nr. 75 (2), p. 390–395.
- Бадюкин В. В. *Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза*. В: *Современная ревматология*, 2016; №1, с. 67–71.
- Алексеева Л. И. *Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА*. В: *Consilium medicus*, 2009; №11 (9), с. 100–104.
- MacGregor E.A., Bowness J.M. *Interaction of Proteoglycans and Chondroitin Sulfates with Calcium or Phosphate Ions*. In: *Canadian Journal of Biochemistry*, 1971, vol. 49, № 4, p. 417–425.
- Leite Alvaro J.; Sher Praveen; Mano Joao F. *Chitosan/chondroitin sulfate multilayers as supports for calcium phosphate biomineralization*. In: *Mater. Lett.*, 2014, vol. 121, p. 62–65.
- Urist M.R., Speer D.P., Ibsen K.J. et al. *Calcium binding by chondroitin sulfate*. In: *Calcified Tissue Research*, December, 1968, vol. 2, issue 1, p. 253–261.
- Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya, Pavlov Alexey. In: *Academy of Romanian Scientists, Annals Series on Biological Sciences*, 2015, vol. 4, № 2, p. 7–18.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. *«In vitro» chondrorestitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures*. In: *Romanian Biotechnological Letters*, 2016, vol. 22, № 6.
- Henrotin Y., Kurz B., Aigner T. *Oxidative stress in cartilage degradation Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes?* In: *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005; nr. 13 (8), p. 643–654.
- Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A., Castaneda S., Jimenez S.A. *Primary osteoarthritis no longer primary: tree subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics*. In: *Osteoarthritis*, 2009, nr. 39 (2), p. 71–80.
- Chapple I.L. *Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases*. In: *J. Clin. Parodontol.*, 1997; nr. 24, p. 287–296.
- Fermor B., Christensen S.E., Youn I. et al. *Oxygen, nitric oxide and articular cartilage*. In: *European Cells and Materials*, 2007; nr. 13, p. 56–65.
- McAlindon E., Jacques P., Zhang Y. et al. *Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis?* In: *Arthritis Rheum.*, 1996; nr. 39, p. 648–656.
- Лаура Олариу, Бриндуса Димитриу, Диана Мануэла и др. *Изменение in vitro механизмов остеоартрита с помощью препарата Алфлутоп*. Том 6, №1, 2017, с. 82–99.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. *Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптомо- и структурномодифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптомомодифицирующего действия препарата*. В: *Научно-практ. ревмат.*, 2013; №51 (5), с. 532–538.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. *Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурномодифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурномодифицирующего действия препарата*. В: *Научно-практ. ревмат.*, 2014; №52 (2), с. 174–177.
- Светлова М.С. *Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение)*. В: *PMЖ*, 2014; №7, с. 504.
- Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. *Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate*. In: *Osteoarthritis Cartilage*, 1998; nr. 6, p. S14–S21.
- Lippiello L., Woodward J., Karpman R., Hammad T.A. *In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate*. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2000; nr. 381, p. 229–240.