

Коррекция воспалительного процесса с помощью ингибитора интерлейкина-1 в комплексном лечении вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии

И.А. СТАРОДУБЦЕВА, Л.В. ВАСИЛЬЕВА, А.В. НИКИТИН

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Correction of an inflammatory process with an interleukin-1 inhibitor in the combination treatment of secondary osteoarthritis in the presence of comorbid condition

I.A. STARODUBTSEVA, L.V. VASILIEVA, A.V. NIKITIN

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

Резюме

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных с вторичным остеоартрозом (ОА) на фоне коморбидной патологии путем применения ингибитора интерлейкина-1 (иИЛ-1) и лазерной терапии (ЛТ).

Материалы и методы. Обследовали 248 больных ревматоидным артритом (РА) с вторичным ОА в возрасте от 38 до 65 лет, имеющих преимущественно II степень активности по DAS28. В зависимости от получаемой терапии больных разделили на четыре группы: 1-я — иИЛ-1 + ЛТ + метотрексат (МТ), 2-я группа — иИЛ-1 + МТ, 3-я группа — ЛТ + МТ, 4-я группа — МТ. Эффективность лечения оценивали через 6 мес по динамике DAS28, KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), ИЛ-1, олигомерного матриксного белка хряща (COMP).

Результаты. В 1-й и 2-й группах больных вторичным ОА при РА отмечены статистически значимые улучшения функционального статуса по результатам оценки по шкале KOOS, снижения активности заболевания по DAS28. Эффективность клинических показателей подтвердилась положительной динамикой уровня ИЛ-1 и COMP в сыворотке крови.

Заключение. Включение иИЛ-1 в схему терапии вторичного ОА у больных РА на фоне базисного лечения позволило не только улучшить функциональный статус больных, но и снизить активность основного заболевания по индексу DAS28.

Ключевые слова: вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, олигомерный матриксный протеин хряща, интерлейкин-1, DAS28, коморбидные заболевания, диациреин.

Aim. To enhance the efficiency of treatment in patients with secondary osteoarthritis (OA) in the presence of comorbid condition, by using an interleukin-1 inhibitor (IL-1i) and laser therapy (LT).

Subjects and methods. A total of 248 patients aged 38 to 65 years with RA and secondary OA who had predominantly Stage II in accordance with the Disease Activity Score 28 (DAS28) were examined. According to the received therapy, the patients were divided into 4 groups: 1) IL-1i + LT + mrtotrexate (MT); 2) IL-1i + MT; 3) LT + MT; 4) MT. The efficiency of treatment was evaluated from changes in the KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), DAS 28, IL-1, and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) 6 months later.

Results. There were statistically significant functional improvements in KOOS and DAS28 in Groups 1 and 2 patients with secondary OA in RA. Clinical efficacy was confirmed by positive changes in serum IL-1 and COMP levels.

Conclusion. Incorporation of an IL-1i into a therapy regimen for secondary OA in RA patients during basic therapy could not only improve the functional status of patients, but also decrease activity of the underlying disease according to the DAS 28.

Keywords: secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cartilage oligomeric matrix protein, interleukin-1, DAS28, comorbid conditions, diacerein.

АГ — артериальная гипертония
БТ — базисная терапия
ГА — гонартроз
иИЛ-1 — ингибитор интерлейкина-1
ИЛ-1 — интерлейкин-1
КЖ — качество жизни
КС — коленные суставы

ЛТ — лазерная терапия
НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение
НЛОК — надвенное лазерное облучение крови
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОА — остеоартроз
РА — ревматоидный артрит
COMP — олигомерный матриксный белок хряща

Согласно проекту рекомендаций по лечению ревматоидного артрита (РА) общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — АРР

Сведения об авторах:

Васильева Людмила Валентиновна — д.м.н., проф., зав. каф. терапии
Никитин Анатолий Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

(2014) основной целью фармакотерапии РА является не только достижение ремиссии заболевания, но и снижение риска развития сочетанных заболеваний, ухудшающих качество жизни (КЖ) пациентов и прогноз заболевания

Контактная информация:

Стародубцева Ирина Александровна — докторант каф. пропедевтики внутренних болезней; e-mail: starodubtsevairinal@gmail.com

Таблица 1. Клиническая характеристика 248 больных вторичным ОА при РА

Показатель	Группа			
	1-я (n=62)	2-я (n=60)	3-я (n=62)	4-я (n=64)
Доля женщин, %	90	88	82	89
Возраст, годы	47,8±14,2	48,7±13,8	49,5±12,9	47,4±14,9
Средняя длительность заболевания, годы	6,1±4,5	5,9±4,8	6,0±5,0	5,8±4,2
Положительный РФ/АЦЦП в сыворотке крови, %	77/82	73/87	79/86	81/80
Рентгенологическая стадия по Steinbrocker, %:				
I	11	15	18	16
II	63	53	60	56
III	26	32	22	28
Активность заболевания по DAS28, %:				
I	3	0	0	1,5
II	97	100	100	98,5
ФК (ACR), %:				
I	7	8	7	9
II	69	75	77	75
III	24	17	16	16
Двусторонний ГА	79	88	73	78
Синовит (+)	39	30	37	42

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, если не указано другое.

[1]. Наряду с неуклонно прогрессирующим деструктивным поражением суставов сопутствующие РА коморбидные состояния являются одной из ведущих причин увеличения риска развития инвалидности и смерти больных РА [2].

В исследовании Н.М. Никитиной и соавт. [3] наличие коморбидных (сочетанных) заболеваний у больных РА выявлено в 67,2 и 86,6% случаев в разные годы наблюдения. Среди заболеваний, по результатам анализа, преобладала артериальная гипертензия (АГ), заболевания желудочно-кишечного тракта и остеоартроз (ОА).

Воспалительный процесс часто приводит к повреждению тканей сустава и последующему развитию вторичного артроза, что, как правило, может являться результатом аутоиммунных заболеваний (например, РА). Хроническое течение РА с выраженной тенденцией к углублению деструкции суставов может приводить к развитию и прогрессированию вторичного ОА, что может способствовать приводить к ранней инвалидности и снижению КЖ пациентов [4].

В ходе исследований установлено, что интерлейкин (ИЛ)-1 β входит в число ведущих медиаторов воспаления не только при РА, но и ОА. Корреляционный анализ выявил зависимость активности заболевания от уровня ИЛ-1 β в синовиальной ткани, при этом концентрация последнего значительно повышена [5, 6].

Одним из препаратов, оказывающих ингибирующее действие на выработку и активность ИЛ-1, является диациреин — ацетилированная форма реина. J. Martell-Pelletier и соавт. [7, 8] доказали ингибирующее действие диациреина и его активного метаболита реина не только на уровень синтеза ИЛ-1, но и на экспрессию рецепторов к цитокину на поверхности хондроцитов при ОА. Диациреин включен в рекомендации EULAR (European League Against Rheumatism) 2003 г. по лечению больных ОА [9].

В проекте рекомендаций APP РА рассматривается как мультидисциплинарная проблема, что предусматри-

вает привлечение не только ревматологов, врачей общей практики и кардиологов, но и физиотерапевтов к ведению пациентов с РА [1]; это объясняется использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения.

В практической медицине в последние два десятилетия появилось новое направление — лазерная медицина, которая прочно вошла во все медицинские специальности, а лазерная терапия (ЛТ) признается как эффективный метод лечения самых различных заболеваний [10—12]. Данный метод широко используется в дополнение к лекарственной терапии. Назначение ЛТ при РА определяется активностью процесса, выраженностью суставного синдрома и состоянием пациента, как и при ОА. Лечение с использованием ЛТ особенно показано в острую фазу воспаления при синовите сустава [13, 14].

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных вторичным ОА с учетом сочетанных заболеваний путем применения ингибитора ИЛ-1 (иИЛ-1) и ЛТ на фоне базисного лечения.

Материалы и методы

Обследовали и пролечили 248 пациентов РА с вторичным ОА (табл. 1), 217 (87,5%) женщин и 31 (12,5%) мужчин с I и II степенью активности заболевания по DAS28, проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20.

Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (ARA) 1987 г. при выполнении пациентом более 4 критериев [15] и EULAR 2010 г. [16].

Клиническая характеристика больных вторичным ОА при РА представлена в табл. 2. Среди сочетанных заболеваний за исключением вторичного ОА, который имелся у 100% пациентов, в большинстве случаев наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы: гиперхолестеринемия (48%) и АГ (38,3%). Кроме того, из сопутствующих заболеваний костно-мышечной системы в 20% случаев выявлен вторичный остеопороз (см. табл. 2).

Таблица 2. Сочетанные заболевания у 248 больных РА

Нозология	Число больных	
	абс.	%
Вторичный ОА	248	100
Вторичный остеопороз	50	20
Гиперхолестеринемия	119	48
АГ	95	38,3
Ишемическая болезнь сердца	25	10,1
Сахарный диабет	21	8,6
Бронхиальная астма	10	4,2
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	23	9,4
Заболевания щитовидной железы	15	6,1
Боль в нижней части спины	36	14,7
Ожирение	38	15,2
Другие заболевания	56	22,5

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ №226 от 19.06.2003.

Критерии исключения из исследования: противопоказания к назначению метотрексата, диацереина в эффективных терапевтических дозах, тяжелые активные инфекции (туберкулез, активный вирусный гепатит), III степень активности основного заболевания по DAS28, наличие противопоказаний к проведению ЛТ.

В зависимости от получаемой терапии больных разделили на 4 сопоставимые группы. В 1-ю (основную) группу вошли 62 пациента вторичным ОА при РА, получавшие на фоне базисной терапии (БТ) и ИЛ-1 в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ); 2-ю группу составили 60 больных РА с вторичным ОА, которые принимали диацереин на фоне медикаментозной базисной терапии, в 3-ю группу включили 62 больных РА с вторичным ОА, у которых тактика лечения складывалась из медикаментозной терапии в сочетании с НИЛИ, и в 4-ю (контрольную) группу вошли 64 больных вторичным ОА при РА, получавших только медикаментозную БТ.

БТ проводили в соответствии с рекомендациями по лечению РА АРР и Европейской антиревматической лиги [17, 18] с учетом стратегии «лечение до достижения цели» [20]. Все пациенты получали метотрексат в дозе 10–20 мг/нед. При лечении вторичного ОА у больных РА использовали следующий терапевтический подход: пациенты в течение 6 мес принимали диацереин (артрокер, Индия) по 50 мг (1 капсула) 2 раза в день утром и вечером после еды на фоне БТ основного заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) использовались при необходимости.

Больные РА с вторичным ОА 1-й и 3-й групп, помимо медикаментозной терапии, получали комбинированную ЛТ методом надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) и кожного облучения последовательно по полям коленных суставов (КС) по методикам В.А. Буйлина, С.В. Москвина [10, 11, 13]. ЛТ проводили полупроводниковым лазерным оптическим аппаратом «Мустанг 2000» с излучающей головкой ЛО1.

Для кожного излучения использовали инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,89 мкм. Частота импульсов составляла 80–1500 Гц, импульсная мощность 5 Вт, длительность экспозиции на поле 1–2 мин, за один сеанс суммарное время излучения не превышало 15 мин. При НЛОК воздействие осуществляли через кожный покров и стенку вены сосудистого пучка в области локтевой ямки, строго перпендикулярно облучаемому крупному кровеносному сосуду по контактной стабильной методике. НЛОК проводили с использованием аппарата ЛТ «Матрикс ВЛОК» с излучающей головкой КЛ-

ВЛОК; красное лазерное излучение с мощностью 1,5–2 мВт, длиной волны 0,63 мкм. Продолжительность процедуры по 1 мин слева и справа. Курс ЛТ состоял из 14 ежедневных процедур.

Эффективность лечения оценивали по динамике по шкале KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), индекса активности заболевания DAS28, уровня олигомерного матриксного белка хряща (COMP), ИЛ-1β в сыворотке крови больных вторичным ОА при РА.

Уровень ИЛ-1β и COMP определяли с использованием готовых коммерческих наборов. Последний — «Human COMP ELISA» (Объединенное Королевство) — основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител двух различных специфичностей и предназначен для количественного определения COMP в сыворотке человека.

Для анализа данных использовали статистический пакет Statistica 10 фирмы «StatSoft», результаты в данной работе представлены как средние ± стандартная ошибка. Исходно данные обрабатывали с помощью традиционных методик описательной статистики с расчетом средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки. Для проверки соответствия полученных выборок нормальному закону распределения проводили их анализ с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова—Смирнова и Лилиенфорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок. Графически полученные результаты представлены как диаграммы с указанием 95% доверительных интервалов.

Результаты и обсуждение

В результате оценки функции КС по шкале KOOS через 3 и 6 мес лечения отмечена статистически значимая динамика во всех группах сравнения по отношению к исходным значениям. Наиболее выраженные статистически значимые преимущества отмечены в 1-й и 2-й группах больных через 6 мес лечения, которые получали диацереин на фоне БТ (рис. 1). Таким образом, динамика оценок по шкале KOOS применительно к функциональному состоянию КС у больных вторичным ОА при РА свидетельствует, что наиболее выраженный положительный результат через 6 мес лечения достигнут во всех сравниваемых группах, при этом позитивная тенденция отмечена во время визита пациентов через 3 мес. По результатам сравнительного анализа, применение и ИЛ-1 на фоне БТ имеет преимущество и улучшает функциональное состояние КС по данным оценок по шкале KOOS.

На рис. 2–5 представлена динамика лабораторных показателей и индекса активности заболевания DAS28 под влиянием 3- и 6-месячного курса лечения в сравниваемых группах больных вторичным ОА при РА. Основной показатель эффективности лечения основного заболевания — оценка по шкале DAS28 дает возможность согласно критериям EULAR оценить не только ремиссию, но и степень достигнутого результата; этот показатель также оценивали через 3 и 6 мес лечения.

Наряду с другими показателями максимальные результаты зарегистрированы через 6 мес лечения. Статистически высокосignификантные различия до и после лечения отмечены во всех группах. Использование и ИЛ-1 при лечении вторичного ОА у больных РА в комплексе с НИЛИ на фоне БТ в 1-й группе больных позволило добиться снижения активности заболевания по DAS28 со статистически значимым отличием не только от исходных значений, но и от результатов лечения в 3-й и 4-й группах ($p < 0,001$). Статистически значимые отличия от оценок

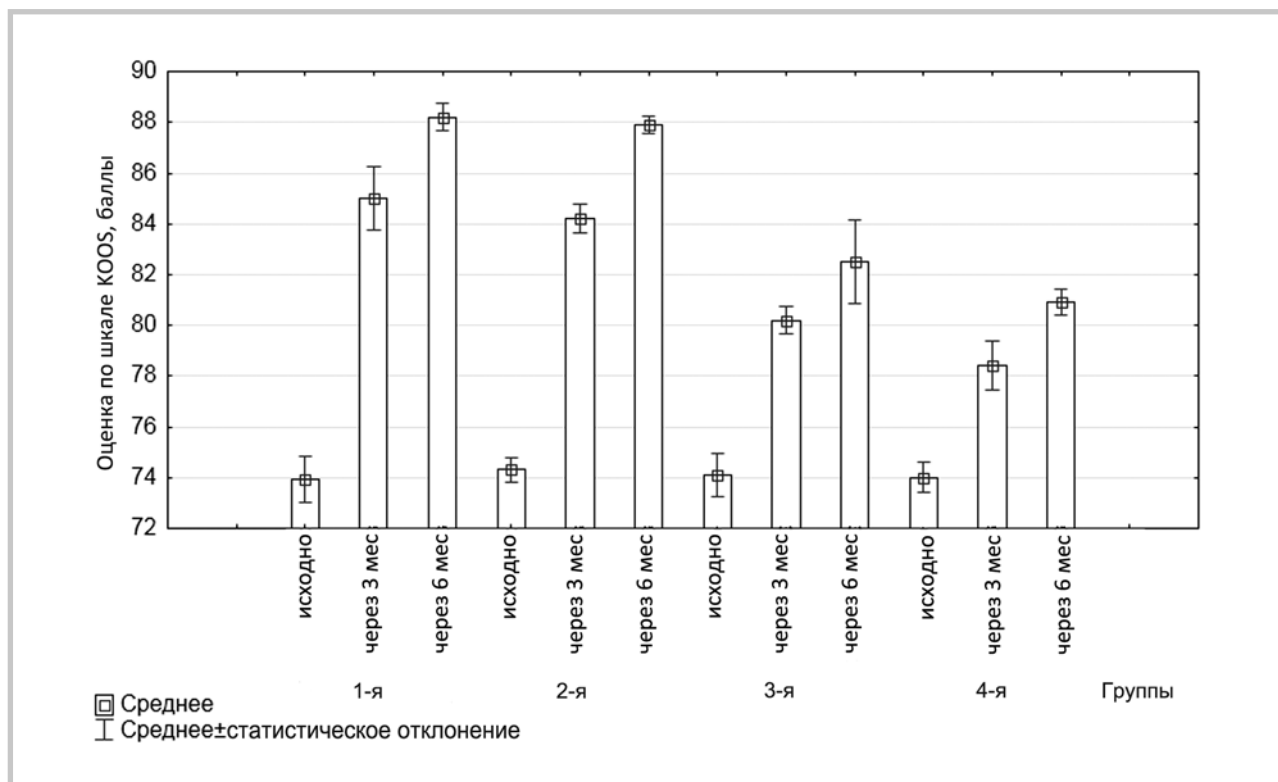


Рис. 1. Динамика оценки по шкале KOOS у больных вторичном ОА КС при РА на фоне 3- и 6-месячного курса лечения.

* — $p < 0,05$.

DAS28 в 2-й и 4-й группах больных выявлены и в группе больных, получавших иИЛ-1 в комплексе с БТ ($p < 0,001$). По результатам оценки DAS28, включение ЛТ в комплексное лечение больных 1-й группы по сравнению с получавшими иИЛ-1 на фоне БТ во 2-й группе имело только незначительное статистически незначимое преимущество, отмеченное через 3 мес лечения. Статистически значимые различия применения курса ЛТ с БТ в 3-й группе больных по сравнению с пациентами 4-й группы, получавших в течение 6 мес метотрексат, не отмечено (см. рис. 2, 3).

Сходная положительная динамика в отношении интегральной оценки активности DAS28 обнаружена и в более ранний период — через 3 мес лечения (см. рис. 2, 3). Статистически значимые изменения индекса активности выявлены во всех группах по сравнению с исходным значением: в 1-й группе больных РА с вторичным ОА индекс DAS28 снизился с $3,68 \pm 0,08$ до $2,45 \pm 0,06$ балла ($p < 0,001$); у больных 2-й группа, получавших диацереин на фоне БТ, отмечена сходная положительная динамика индекса с $3,45 \pm 0,11$ до $2,51 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$). В 3-й и 4-й группах через 3 мес лечения индекс DAS 28 статистически достоверно снизился до $2,76 \pm 0,06$ и $2,94 \pm 0,09$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным — $3,69 \pm 0,11$ и $3,77 \pm 0,11$ балла соответственно (см. рис. 2, 3).

При оценке уровня ИЛ-1 в динамике у больных вторичным ОА при РА выявлены статистически значимые изменения, особенно на фоне 6-месячного курса лечения во всех сравниваемых группах. Через 3 мес лечения в 4-й группе уровень ИЛ-1 достоверно снизился в 1,2 раза, а че-

рез 6 мес — в 1,3 раза. Вместе с тем в 3-й группе показатели изменились в 1,3 и 1,5 раза соответственно, что свидетельствует о преимуществах применения ЛТ в комплексе с БТ. Так, в 3-й группе изменения достигли следующих средних значений: $17,11 \pm 0,39$ пг/мл ($p < 0,001$) через 3 мес и $14,68 \pm 0,37$ пг/мл ($p < 0,001$) через 6 мес лечения при исходном уровне $22,15 \pm 0,26$ пг/мл. Динамика в 4-й группе больных составила $18,02 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,001$) и $16,27 \pm 0,28$ пг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем $21,88 \pm 0,24$ пг/мл. При назначении иИЛ-1 наблюдалось статистически значимое выраженное снижение уровня ИЛ-1 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп уже через 3 мес лечения с $23,23 \pm 0,33$ до $10,93 \pm 0,46$ пг/мл ($p < 0,001$) против $22,55 \pm 0,29$ и $9,93 \pm 0,41$ пг/мл ($p < 0,001$), при этом максимальная динамика достигнута через 6 мес терапии до $6,68 \pm 0,37$ ($p < 0,001$) и $6,2 \pm 0,28$ пг/мл ($p < 0,001$) соответственно (рис. 4, а, б).

Анализ влияния терапии на концентрацию ИЛ-1 в сыворотке крови у больных РА с вторичным ОА отразил статистически значимую положительную динамику во всех группах, однако сравнительный анализ подтвердил выраженное преимущество у пациентов, получавших наряду с БТ и ИЛ-1. Это выражалась в статистически высоко достоверных различиях между результатами 1-й и 2-й групп по сравнению с результатами в 3-й и 4-й ($p < 0,001$). Максимальный эффект достигнут к концу 6-го месяца лечения. Вместе с тем статистически значимые различия между пациентами, которые наряду с традиционной терапией и диацереином прошли курс ЛТ, и пациентами, получавшими двухкомпонентную терапию (иИЛ-1 и БТ), не

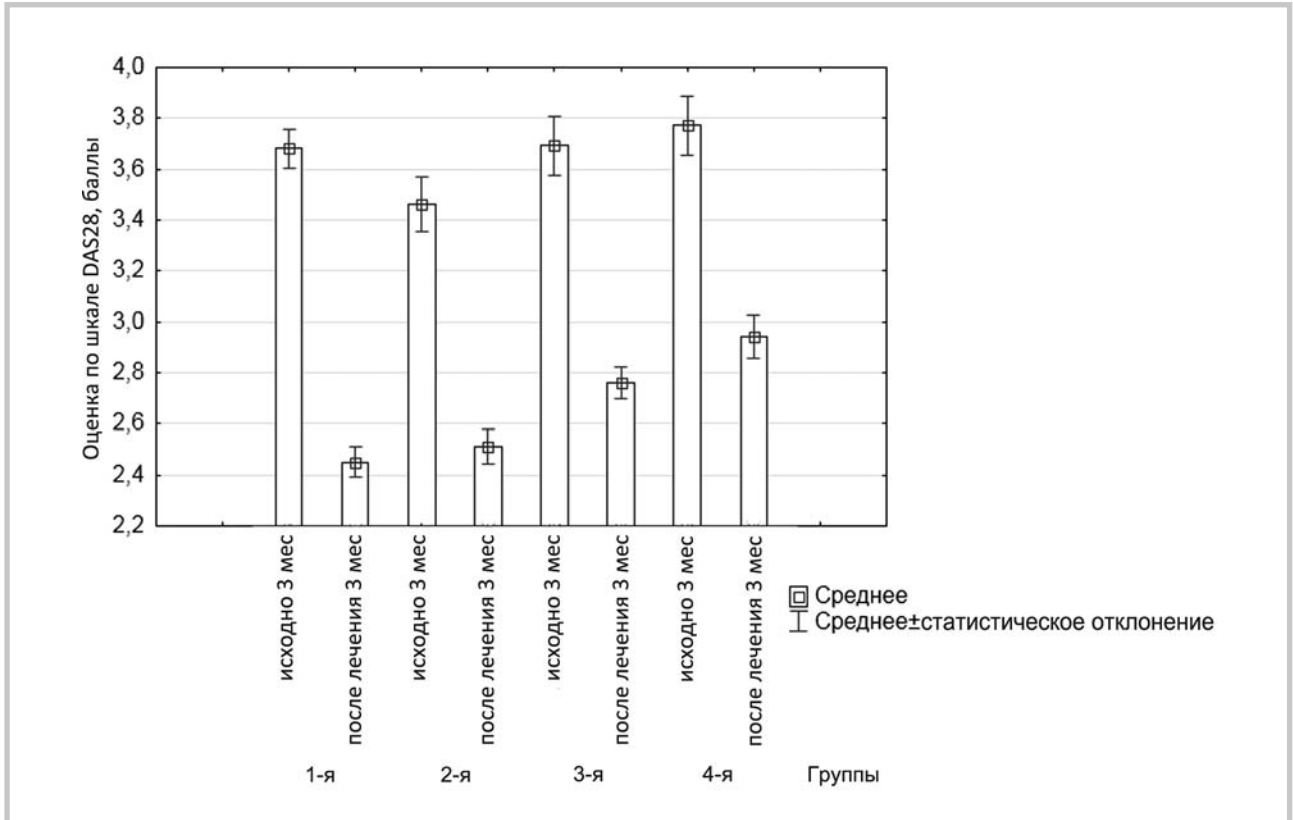


Рис. 2. Сравнительная динамика индекса DAS28 у больных вторичным ОА при РА через 3 мес лечения.

Здесь и на рис. 3 * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

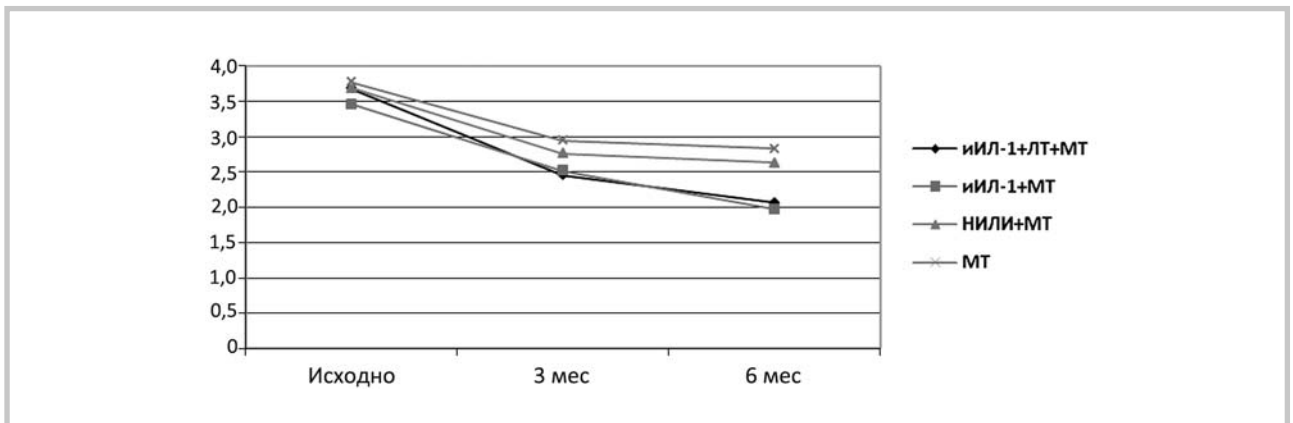


Рис. 3. Динамика индекса DAS28 в сравниваемых группах больных через 3 и 6 мес терапии.

отмечено. При сравнении результатов 3-й и 4-й групп через 3 мес лечения статистически значимых различий не выявлено. И только к концу 6 мес лечения в 3-й группе больных отмечены статистически значимые преимущества по сравнению с 4-й группой ($p=0,003$). Целевые уровни ИЛ-1, установленные в группе контроля, удалось достигнуть только к концу 6-го месяца лечения у больных, получавших иИЛ-1 в комплексном лечении (см. рис. 4, 6). В 3-й и 4-й группах больных различия с группой контроля статистически высоко значимы ($p < 0,001$).

Максимальный положительный эффект при оценке уровня олигомерного матричного протеина хряща в сыворотке крови зарегистрирован к концу 6-го месяца лечения, что проявлялось в статистически значимой положительной динамике изучаемого показателя во всех сравниваемых группах больных. Уровень СОМР достоверно снизился в 1-й и 2-й группах практически в 2 раза, достигнув значений $(16,92 \pm 0,8) \cdot 10^2$ и $(18,33 \pm 0,66) \cdot 10^2$ нг/мл ($p < 0,001$) против $(20,96 \pm 0,8) \cdot 10^2$ и $(24,01 \pm 0,97) \cdot 10^2$ нг/мл ($p < 0,001$) в 3-й и 4-й группах пациентов, у которых динамика состава

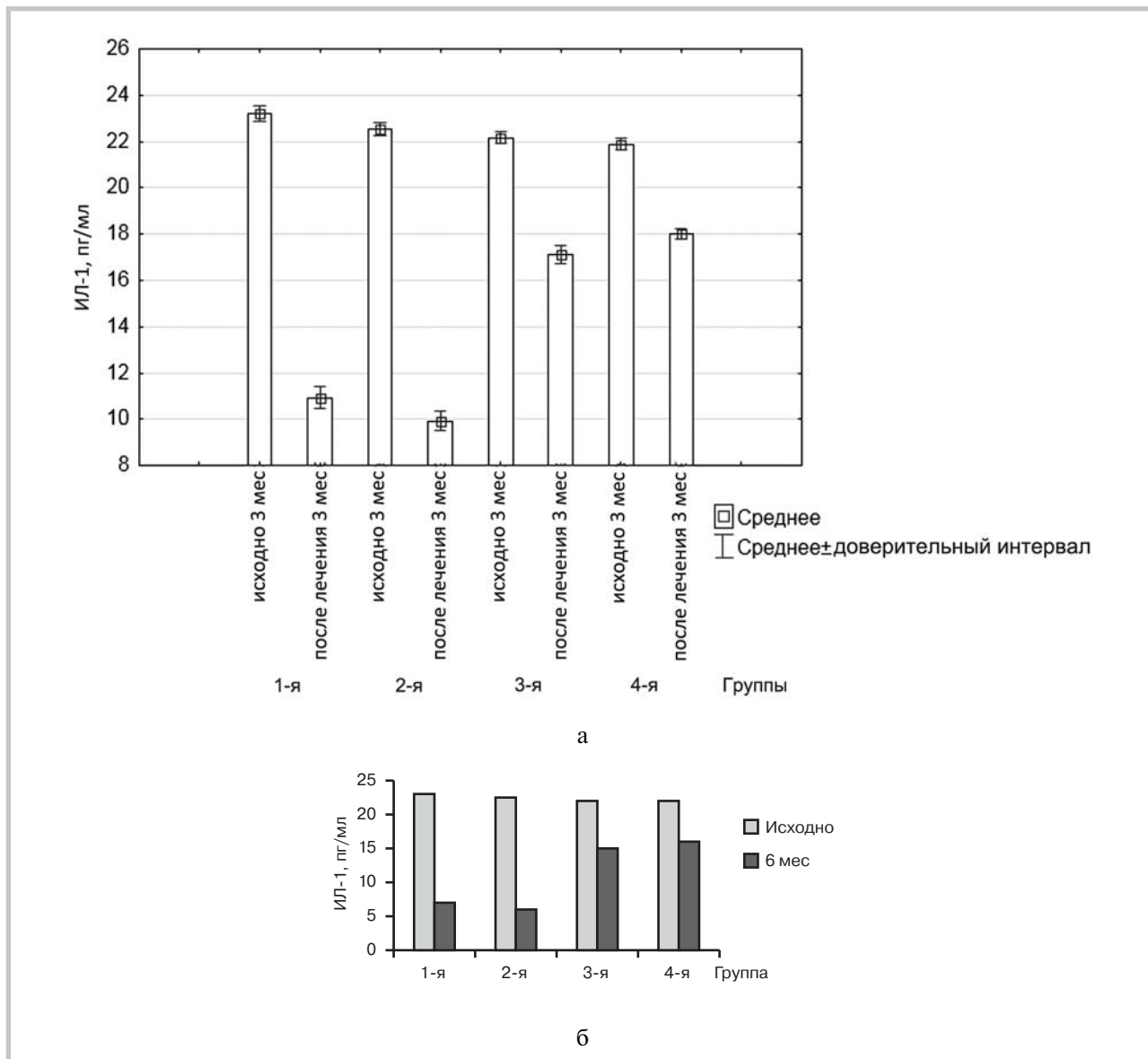


Рис. 4. Динамика уровня ИЛ-1 в сравниваемых группах больных через 3 (а) и 6 (б) мес лечения.

* — $p < 0,001$.

вила 1:1,6 и 1:1,3 соответственно. Удалось практически достигнуть целевых значений уровня СОМР, различия между группой контроля и 1, 2 и 3-й группами статистически незначимы. В 4-й группе отмечены статистически значимые различия между уровнем СОМР после лечения и показателем контроля ($p < 0,001$) (см. рис. 5).

При оценке зависимости оценок по шкале KOOS и результатов исследования СОМР, ИЛ-1 в сыворотке крови в сравниваемых группах выявлена статистически значимая обратная умеренная корреляция между изучаемыми показателями (табл. 3). Оценка уровней СОМР и ИЛ-1 в сыворотке крови позволяет достоверно предположить возможное ухудшение функционального состояния КС у больных РА с вторичным ОА.

Особое внимание в настоящем нами уделено проблеме не только эффективности, но и безопасности используемых методов лечения больных вторичным ОА. В груп-

пах больных, получавших диацереин на фоне БТ, гепатотоксические реакции отсутствовали, однако 15 пациентов предъявляли жалобы на диарею, что явилось причиной отмены лекарственного препарата. У 10% пациентов, получавших БТ (3-я и 4-я группы), также наблюдались или прогрессировали диспепсические явления (тошнота, изжога, боль в эпигастрии), что может быть связано с дополнительным приемом НПВП.

Проблема поиска у больных ОА и РА биомаркеров, не только имеющих диагностическую ценность, прогностическое значение, но и позволяющих проводить оценку эффективности лечения, остается актуальной. Так, 6-месячный курс лечения больных вторичным ОА при РА наряду с клинической эффективностью (по динамике оценок по шкале KOOS и индекса DAS28) оказал положительное влияние на уровень СОМР в сыворотке крови. Отмечена статистически значимая динамика уровня

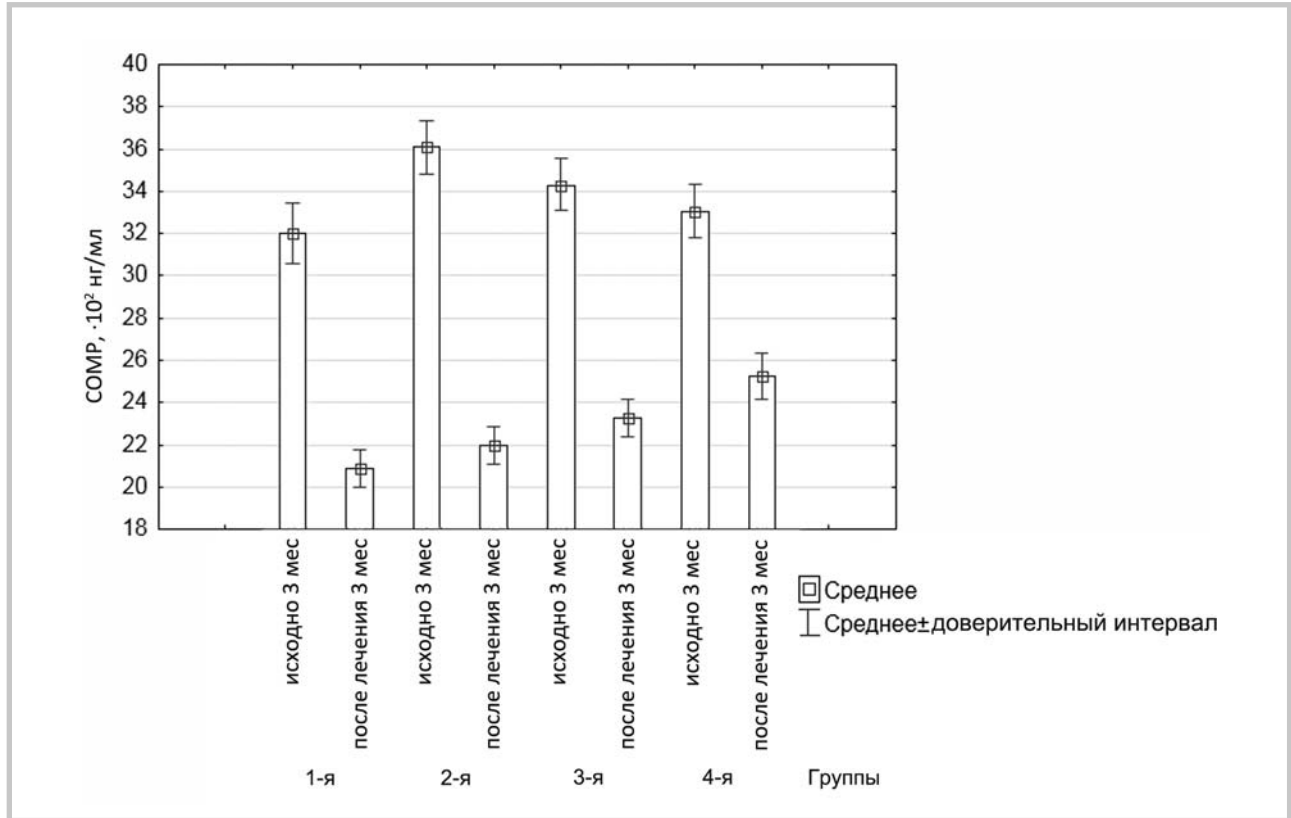


Рис. 5. Сравнительная динамика уровня COMP в группах больных вторичным ОА при РА на фоне 3-месячной терапии.

* — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

COMP по сравнению с исходным ($p < 0,001$). Преимущества отмечены в 1-й и 2-й группах больных. Таким образом, можно рассматривать COMP в качестве биомаркера, который имеет диагностическую ценность у больных РА и ОА, свидетельствует о патологических процессах, происходящих в хрящевой ткани, и может быть широко использован в мониторинге эффективности лечения.

Ввиду актуальности проблемы М. Milenkovic и М. Djordjevic [21] провели сравнительный анализ эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты в группах больных вторичным гонартрозом (ГА) при РА и первичным ОА. Через 6, 12 и 18 мес лечения авторы выявили преимущества клинической эффективности инъекций в группе больных ГА при РА по сравнению пациентами с первичным ОА. Таким образом, гиалуроновая кислота наиболее эффективна в лечении суставного синдрома у больных вторичным ГА при РА, способствуя клиническому улучшению течения основного заболевания [21].

В нашем исследовании мы использовали лекарственный препарат, применение которого патогенетически обоснованно не только в лечении вторичного ОА, но и в дополнение к БТ основного заболевания. Эффективность лечения оценивали с использованием современных маркеров мониторинга.

Таблица 3. Корреляция между уровнем COMP, ИЛ-1 в сыворотке крови и оценкой по шкале KOOS

Группа KOOS	COMP	ИЛ-1
1-я	$r = -0,522^*$	$r = -0,431^{**}$
2-я	$r = -0,506^*$	$r = -0,437^{**}$
3-я	$r = -0,498^{**}$	$r = -0,448^{**}$
4-я	$r = -0,513^*$	$r = -0,426^{**}$

Примечание. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

Заключение

Терапевтический подход с использованием и ИЛ-1 на фоне БТ в течение 6 мес имел статистически значимые преимущества в отношении снижения уровня ИЛ-1 в сыворотке крови и индекса DAS28 у больных вторичным ОА на фоне коморбидной патологии. Включение курса низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексное лечение больных вторичным ОА способствовало повышению эффективности фармакотерапии, что привело к улучшению их функционального статуса по данным опросника KOOS преимущественно через 3 мес наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилиев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;5:477-494.
doi:10.14412/1995-4484-2014-477-494.
2. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21(5):885-906.
doi:10.1016/j.berh.2007.06.002.
3. Никитина Н.М., Афанасьева И.А., Романова Т.А., Ребров А.П. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. *Современная ревматология*. 2015;1:39-43.
doi:10.14412/1996-7012-2015-1-39-41.
4. Samson DJ, Grant MD, Ratko TA, Bonnell CJ, Ziegler KM, Aronson N. *Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee*. AHRQ Publication; 2007:144.
5. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JS. Diacerhein and Rhein reduce the IL-1 β -stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritis chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998;25:2417-2424.
6. Hom JT. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol*. 1988;141:834-841.
7. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. *Современная ревматология*. 2011;1:58-63.
doi:10.14412/1996-7012-2011-653.
8. Балабанова Р.М., Алексеева Л.И. Ингибция интерлейкина-1 — новый подход к лечению остеоартроза. *Медицинский совет*. 2010; 7-8:40-41.
9. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies, including Therapeutic Trials (ES-CISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62:1145-1155.
doi:10.1136/ard.2003.011742.
10. Москвин С.В., Буйлин В.А. *Основы лазерной терапии*. Тверь: Триада; 2006.
11. Москвин С.В. *Эффективность лазерной терапии*. Москва; Тверь: Триада; 2014.
12. Агаев Б.А., Гейниц А.В., Мамедов М.М. *Руководство по эффективному использованию лазерных технологий в хирургии доброкачественной патологии печени и желчевыводящих путей*. Баку: Kitab alem; 2010.
13. Буйлин В.А. *Магнитно-лазерная терапия заболеваний суставов и позвоночника*. М.: Адвансед Солюшнз; 2011.
14. Brosseau L, Welch V, Wells G, Tugwell P, Robert de Bie, Gam A, Harman K, Shea B, Morin M. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Rheumatology*. 2000;27:1961-1969.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey L.A., Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1988;31:315-324.
doi:10.1002/art.1780310302.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1580-1588.
doi:10.1136/ard.2010.138461.
17. *Ревматология. Клинические рекомендации*. Под ред. академика Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
18. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.Е. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;1:8-26.
doi:10.14412/1995-4484-2014-8-26.
19. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, Maarten de Wit, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma J, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes J, Kouloumas M, Tore K Kvien, Mariette X, Pavelka K, Piet LCM van Riel, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, Désirée van der Heijde. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseases — modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:492-509.
doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D. Treating RA to target: recommendation of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:631-637.
doi:10.1136/ard.2009.123919.
21. Milenkovic M, Djordjevic M. Efficiency of the intraarticular application of hyaluronic acid in the treatment of secondary osteoarthritis of the knee in patients with rheumatoid arthritis and in patients with primary osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(3):695.
doi:10.1136/annrheumdis-2012-eular.991.

Поступила 03.01.2015