

УДК: 616.72-002-07-092+542.978J:615.849.19

И. А. Стародубцева, Л. В. Васильева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В КОМПЛЕКСЕ С ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Рассматривается новый терапевтический подход к лечению вторичного остеоартроза (ОА) у больных ревматоидным артритом (РА), включающий применение ингибитора интерлейкина-1 и лазерной терапии на фоне базисного лечения. Отдаленные результаты лечения оценивали с учетом динамики функциональных индексов WOMAC, Lequesne, HAQ, а также боли по ВАШ, активности основного заболевания по DAS 28. Подробно прослежена динамика изучаемых показателей через 12 месяцев с начала лечения. Полученные результаты представлены в виде диаграмм. Отмечено преимущество применения ингибитора интерлейкина-1 в лечении вторичного остеоартроза при ревматоидном артрите по сравнению с традиционной терапией по результатам катамнестического наблюдения.

Ключевые слова: вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, ингибитор интерлейкина-1, лазерная терапия, WOMAC, Lequesne, DAS 28, HAQ, качество жизни, низкоинтенсивное лазерное излучение, катамнестическое наблюдение.

I. A. Starodubtseva, L. V. Vasilyeva

The Efficacy of Inhibitor of Interleukin-1 in Complex with Laser Therapy in the Treatment of Secondary Osteoarthritis of Patients with Rheumatoid Arthritis according to the Results of Follow-Up Observation

The new therapeutic approach to the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis that include inhibitor of interleukin-1 and laser therapy on the basis treatment is observed. Aftereffect of the treatment we estimated with the use of dynamics of functional indexes WOMAC, Lequesne, HAQ and also pain on VAS, activity of the disease on DAS 28. The dynamics of indicators after 12 months was evaluated. The results are presented in diagrams. In conclusion the advantage of the use of inhibitor on interleukin-1 in the treatment of secondary osteoarthritis in rheumatoid arthritis in comparison with traditional therapy according to follow-up observation was mentioned.

Key words: secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, inhibitor of interleukin-1, laser therapy, WOMAC, Lequesne, DAS 28, HAQ, quality of life, low level laser irradiation, follow-up observation.

СТАРОДУБЦЕВА Ирина Александровна – к. м. н., докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко.

E-mail: upuHa1@yandex.ru

STARODUBTSEVA Irina Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Postdoctoral Fellow of the Department of Internal Diseases of the Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko.

E-mail: upuHa1@yandex.ru

ВАСИЛЬЕВА Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко.

E-mail: ludmilvasil@mail.ru

VASILYEVA Lyudmila Valentinovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the Department of Therapy of the Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko.

E-mail: ludmilvasil@mail.ru

Введение

Одним из наиболее распространенных заболеваний, снижающих трудоспособность и вызывающих сокращение продолжительности жизни из-за высокой частоты развития коморбидных заболеваний, в том числе кардиоваскулярных и дегенеративных, является ревматоидный артрит (РА) [1-4].

Воспалительный процесс достаточно часто приводит к повреждениям тканей сустава и последующему развитию вторичного артроза, что очень часто может являться результатом аутоиммунных заболеваний (например, РА), реже – инфекционного процесса (к примеру, острое гнойное воспаление сустава, вызванное стафилококком или другой специфической инфекцией). Таким образом, если наступает дегенерация уже предварительно измененного хряща, такое состояние обозначается как вторичный ОА. Кроме того, вторичный ОА с большей вероятностью

проявляется в более раннем возрасте, чем первичный, и может быть первоначальным ключом к разгадке наличия потенциально опасного и поддающегося лечению системного заболевания [5].

В оценке патофизиологии вторичного ОА инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными механизмами, тесно переплетающимися с патогенезом основного заболевания. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования заболевания [6-7].

При ОА и РА наиболее часто выделяются: ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, лейкоцитарный ингибирующий фактор и ИЛ-17. Из них, по данным J. P. Pelletier 1993, ИЛ-1 β и ФНО- α являются основными медиаторами, приводящими к деструкции хрящевых покровов, что также подтверждается результатами многочисленных исследований других авторов [8-12].

Согласно результатам уже проведенных исследований, установлено, что необходим поиск новых методов с применением препаратов антицитокинового действия, анализ эффективности лечения, уточнения степени безопасности и возможности проведения длительной терапии [13].

Одним из препаратов, обладающих ингибирующим действием на выработку и активность ИЛ-1, является диацереин – ацетилированная форма реина. J. Martell-Pelletier и соавт. доказали ингибирующее действие диацереина и его активного метаболита реина не только на уровень синтеза ИЛ-1, но и на экспрессию рецепторов к цитокину на поверхности хондроцитов при ОА. В связи с чем происходит снижение чувствительности клеток к патологическому влиянию ИЛ-1. Диацереин опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, вызывая блокаду «нисходящего сигнального пути» [14, с. 735-762].

Вместе с тем, согласно данным многочисленных многолетних исследований, использование лазерной терапии (ЛТ) в комплексе с традиционным фармакологическим лечением обосновано клинически и патогенетически в отношении больных как РА, так и ОА.

Цель исследования – изучить эффект последействия применения ингибитора интерлейкина-1 в комплексе с лазерной терапией в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом по результатам катамнестических наблюдений.

Материалы и методы

В исследование вошли 180 больных РА с вторичным ОА, которые в течение 6 месяцев принимали ингибитор интерлейкина-1 на фоне базисного лечения. Диагноз РА устанавливали на

основании критериев Американской Ревматологической Ассоциации (АРА) 1987 г., при выполнении пациентом > 4 критериев (Arnett F.C. et al, 1988) [15] и ACR / EULAR 2010 г. [16]. Среди пациентов, включенных в исследование, было 160 (89 %) женщин и 20 (11 %) мужчин, средний возраст \pm стандартное отклонение (σ) 47,04 \pm 9,72 лет.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской 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 г.

Необходимые условия включения в исследование: II степень активности основного заболевания по DAS 28, лично подписанное добровольное согласие обследуемого, способность к адекватному сотрудничеству в процессе лечения. 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 DAS 28, стойкие гематологические изменения (гемоглобин менее 90 г/л, лейкоциты менее 3 \times 10⁹, тромбоциты менее 100 \times 10⁹/л), высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета, нарушений мозгового кровообращения (НМК) и других тяжелых сопутствующих заболеваний (онкологических, гематологических, эндокринологических) с неблагоприятным краткосрочным прогнозом, а также отказ от участия в исследовании.

У 133 пациентов (74 %) был серопозитивный по РФ вариант течения РА, соотношение АЦЦП (+) к АЦЦП (-) составило 7:1. Больные РА, вошедшие в исследование, имели преимущественно II-III рентгенологические стадии по классификации Steinbrocker. При оценке функционального статуса 162 (90 %) пациентов имели II и III функциональный класс суставных нарушений. В 100 % случаев больные РА имели вторичный ОА.

В зависимости от получаемой терапии больные были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, основным клиническим характеристикам заболевания. В 1-ю (основную) группу вошли 47 пациентов с вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите, получавшие на фоне традиционной медикаментозной терапии ингибитор интерлейкина-1 в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением; 2-ю группу

составили 44 больных ревматоидным артритом с вторичным остеоартрозом, которые принимали диацереин на фоне медикаментозной базисной терапии, в 3-ю группу включили 43 больных ревматоидным артритом с вторичным остеоартрозом, в отношении которых лечебная тактика складывалась из традиционной медикаментозной терапии в сочетании с НИЛИ и в 4-ю (контрольную) группу вошли 46 больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите, получавших только медикаментозную базисную терапию. Терапия больных проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению ревматоидного артрита Ассоциации ревматологов России и Европейской антиревматической лиги [17-19] с учетом стратегии «treattotarget» (лечение до достижения цели) [20].

Традиционная медикаментозная терапия во всех случаях включала базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат 10-20 мг/неделю, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), неселективные ингибиторы ЦОГ (ибупрофен по 400-600 мг 3 раза в день, диклофенак по 50 мг 2 раза в сутки), селективные ингибиторы ЦОГ-2 мелоксикам 7,5 мг /сут, найз по 100 мг 2 раза в сутки, целекоксиб по 100 мг 1-2 раза в сутки, глюкокортикостероиды (ГКС) при необходимости. Среди ингибиторов интерлейкина-1 (диацереин) был выбран препарат Артрокер (Artrocare) фармацевтической компании «Микро Лабс Лимитед», India. Лекарственное средство зарегистрировано в установленном законодательством РФ порядке. Регистрационное удостоверение лекарственного средства № ЛСР-007748/09 выдано 02.10.2009 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ Министерства здравоохранения и социального развития.

Новый терапевтический подход заключался в том, что пациенты принимали диацереин по 50 мг (1 caps) 2 раза в день утром и вечером после еды на фоне базисной терапии основного заболевания.

Больные РА с вторичным ОА I и III групп помимо традиционной медикаментозной терапии получали комбинированную лазерную терапию методом надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) и кожного облучения последовательно по полям коленных суставов по методикам В. А. Буйлина, С. В. Москвина [21-23].

Методика ЛТ заключалась в кожном лазерном облучении коленных суставов по проекции суставной щели последовательно по полям: облучалось по одному-два поля по боковой поверхности (справа и слева) по проекции суставной щели, а также центр коленной ямки. ЛТ проводилась полупроводниковым лазерным оптическим аппаратом «Мустанг 2000» с излучающей головкой ЛО1.

Для кожного облучения использовалось 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 10-15 мин.

При надвенозном лазерном облучении воздействие осуществлялось 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 лазерной терапии «Матрикс ВЛОК» с излучающей головкой КЛ-ВЛОК. Для НЛОК использовалось красное лазерное излучение мощностью 1,5-2 мВт, длина волны 0,63 мкм. Продолжительность процедуры по 1 мин слева и справа.

Лазеротерапия проводилась 2-3 дня с момента поступления больного в стационар, после уточнения диагноза, степени тяжести и выявления показаний к лечению. Курс ЛТ состоял из 14 ежедневных процедур.

Анализ клинической эффективности лечения проводили с использованием опросников ВАШ в покое, ВАШ при движении, индексов WOMAC, Lequesne, HAQ, оценивали также утреннюю скованность в минутах и потребность в НПВП.

Опрос больных осуществлялся при непосредственном контакте, без посторонней помощи ими заполнялись анкеты с вопросами. Ответы на вопросы с помощью специальных алгоритмов выражались в баллах от 0 до 100 (более высокому уровню КЖ соответствовал более высокий балл шкалы вопросника).

Для анализа данных использовались статистический пакет Statistica 10 фирмы StatSoft, результаты в данной работе представлены как средние \pm стандартная ошибка. Исходно данные обрабатывались с помощью традиционных методик описательной статистики с расчетом средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки. Для проверки соответствия полученных выборок нормальному закону распределения проводился их анализ с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Лилиенфорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок. В качестве методов статистического анализа для выявления различий между средними значениями, полученными с помощью аппарата описательной статистики, были использованы одномерный и многомерный дисперсионный анализ, как методы наиболее адекватные с математической точки зрения, при этом так же вычислялись величины нижнего и верхнего квартилей, межквартильного размаха, процентильные коридоры. При соответствии закона распределения нормальному закону использовались

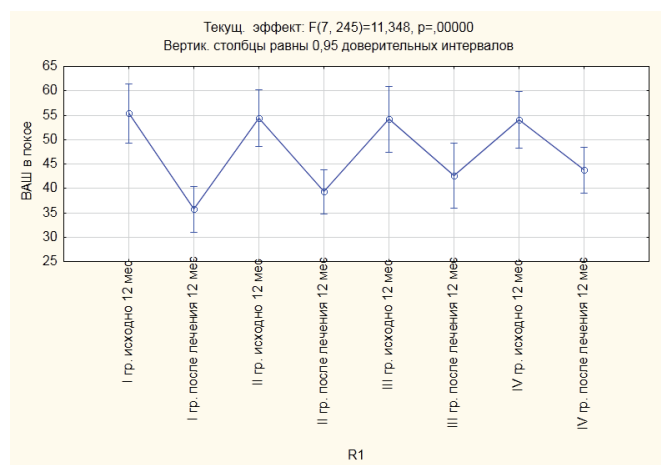


Рис. 1. Динамика боли по ВАШ в покое в сравниваемых группах больных по результатам катamnестических наблюдений

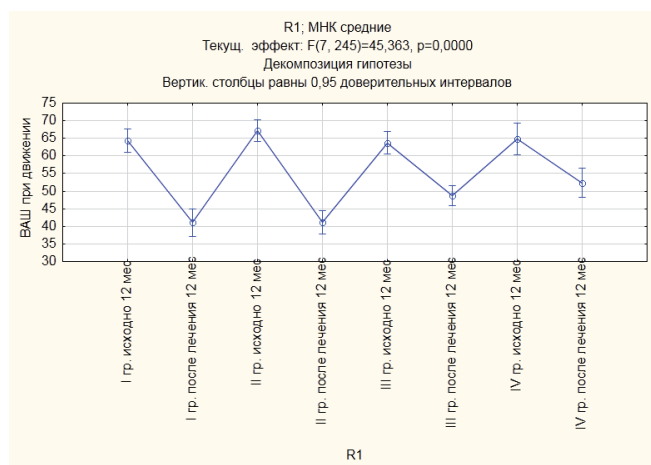


Рис. 2. Динамика боли по ВАШ при движении в сравниваемых группах больных по результатам катamnестических наблюдений

дисперсионный анализ (ANOVA и MANOVA) с поправкой Даннетта, критерий Шеффе, как более строгий. В случае отклонения от нормального закона распределения применялись методы непараметрического анализа: критерий Вилкоксона, дисперсионный анализ Спирмена.

Графически полученные результаты представлены как столбчатые диаграммы с указанием доверительных 95 %.

Результаты и обсуждение

Отчетливый положительный эффект последствия применяемых методов лечения можно проследить на примере оценки динамики боли по ВАШ при движении и в покое в мм. Статистически достоверные различия по отношению к исходным значениям отмечены во всех группах сравнения.

В I группе боль по ВАШ при движении и в покое статистически достоверно уменьшилась на 38 % и 35 % соответственно ($p<0,001$). Динамика во II группе больных составила 39 % и 28 %. ($p<0,001$). Таким образом, статистически значимых отличий при сравнении результатов I и II групп отмечено не было. В ходе сравнения достоверные отличия выявлены между значениями боли по ВАШ при движении в IV группе больных и I ($p<0,01$), II группами ($p<0,01$). Тем не менее, статистически достоверная динамика боли при движении по ВАШ через 12 мес. наблюдения отмечена и у больных III и IV групп ($p<0,001$) (рис. 1). При оценке боли в покое по ВАШ значимых отличий не зафиксировано (рис. 2).

На рис. 3 представлена динамика одного из функциональных индексов, отражающего степень выраженности суставного синдрома у больных вторичным ОА при РА. К концу 12-месячного периода наблюдения отмечено значимое изменение

индекса WOMAC во всех изучаемых группах больных ($p<0,001$). Однако следует отметить, что наименьшей динамике подверглись показатели в III и IV группах больных: 26 % ($p<0,001$) и 22 % ($p<0,001$) соответственно. Несмотря на то, что результаты индекса WOMAC в I и во II группах больных имели некоторое преимущество по сравнению с группами III и IV, различия были статистически не значимы.

Похожие результаты выявлены и при анализе индекса Lequesne: статистически достоверная динамика показателей в I ($p<0,001$), II ($p<0,01$) и III ($p<0,05$) группах больных. В IV группе изменение статистически не значимо. В результате сравнительного анализа отмечено статистически не достоверное преимущество применения ингибитора интерлейкина-1 в 6-месячном курсе лечения больных вторичным ОА при РА. Использование курса лазерной терапии в качестве дополнительного метода в комплексном лечении способствовало улучшению функционального статуса больных вторичным ОА при РА преимущественно в первые 3 месяца наблюдения. В отдаленном периоде эффекта последствия лазерной терапии в отношении улучшения функционального статуса больных не наблюдалось (рис. 4).

Вместе с функциональными показателями, отражающими суставной статус, большой интерес представляло изучение качества жизни больных РА по индексу HAQ в отдаленном периоде. Через 12 месяцев лечения статистически достоверных отличий результатов во всех группах больных по отношению к исходным значениям отмечено не было. При сравнении результатов лечения в группах больных между собой отмечено преимущество в I и во II группах больных по отношению к III и IV, но различия статистически не достоверны (рис. 5).

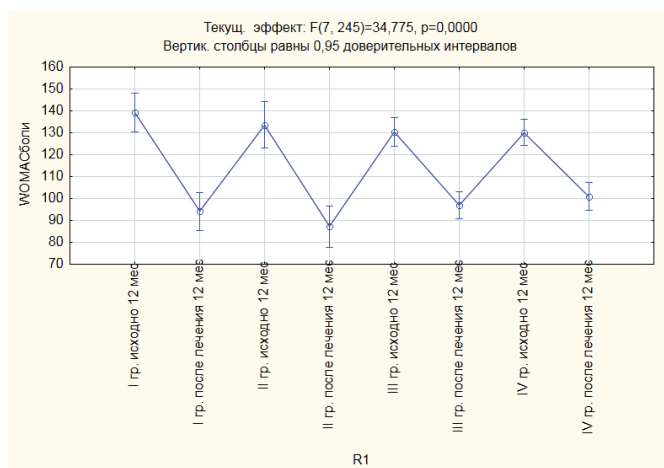


Рис. 3. Динамика индекса WOMAC в сравниваемых группах больных по результатам катанестических наблюдений

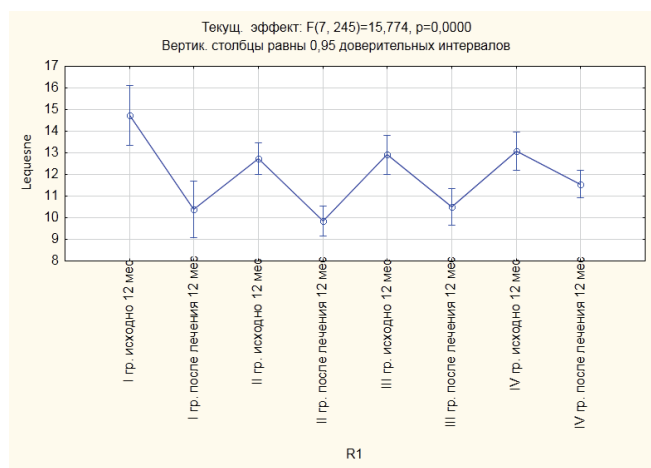


Рис. 4. Динамика индекса Lequesne в сравниваемых группах больных по результатам катанестических наблюдений

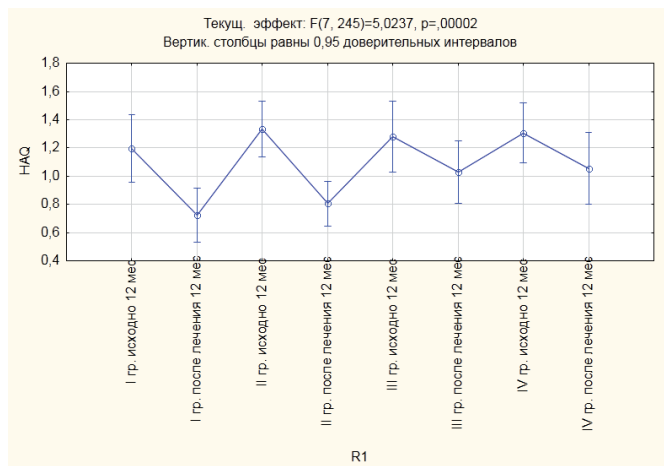


Рис. 5. Анализ динамики индекса НАQ в сравниваемых группах больных по результатам катанестических наблюдений

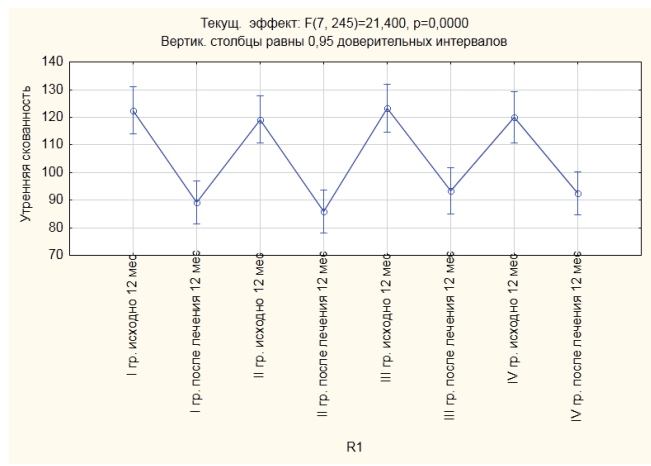


Рис. 6. Динамика утренней скованности по результатам катанестических наблюдений

Динамика утренней скованности в результате отдаленного наблюдения отмечена у всех больных вторичным ОА при РА, различия по отношению к исходным значениям были статистически достоверны ($p < 0,001$). Преимущества терапевтического подхода в отношении уменьшения продолжительности утренней скованности, отмеченные у больных I и II групп, статистически не достоверны по сравнению с результатами III и IV групп больных (рис. 6).

Через 12 месяцев катанестического наблюдения для дополнительной оценки динамики болевого синдрома особенно актуальным было изучение показателя приема НПВП с последующим перерасчетом принимаемой дозы на эквивалент диклофенака.

Высоко достоверные отличия от исходных значений отмечены во всех группах больных ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой эффективности применяемых методов лечения, основанных на базисной терапии больных вторичным ОА при РА. При сравнении результатов, полученных в ходе долгосрочных наблюдений, отмечены статистически достоверные преимущества динамики потребления НПВП у больных I группы по отношению к пациентам II, III и IV групп ($p < 0,001$). Значимые отличия результатов выявлены также у больных II и IV групп ($p < 0,01$). Таким образом, применение ингибитора интерлейкина-1 в комплексе с 2-х недельным курсом лазерной терапии на фоне базисного лечения обладает

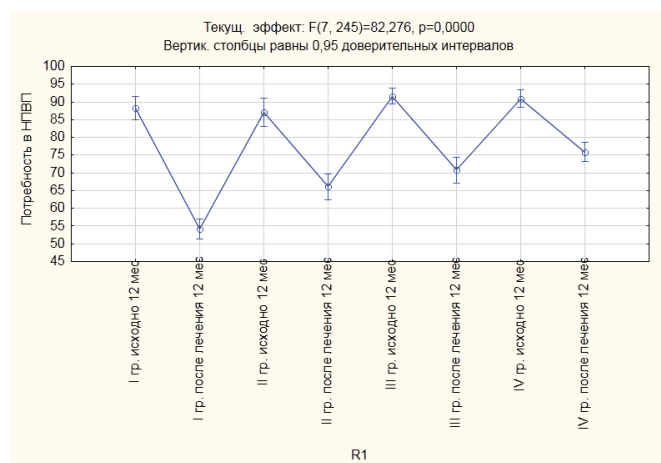


Рис. 7. Потребность в НПВП в сравниваемых группах больных по результатам катамнестических наблюдений

эффектом последствия в отношении снижения потребности в НПВП по результатам катамнестического наблюдения (рис. 7).

На протяжении всего периода исследования большое значение имело наблюдение за динамикой активности заболевания по DAS 28. Именно по изменению этого показателя можно было сделать вывод о достижении ремиссии, хорошем или удовлетворительном эффекте терапии. Анализ результатов предоставлял информацию о правильной тактике проводимого лечения в каждом конкретном случае.

Анализ эффекта последствия через 12 месяцев показал высоко достоверный положительный результат лечения в I группе больных, прошедших курс лазерной терапии на фоне комбинации базисной терапии и ингибитора интерлейкина-1. Уровень DAS 28 в среднем уменьшился на 28 % ($p < 0,001$) в I группе и на 26 % ($p < 0,01$) во II группе больных. Статистически достоверных отличий между результатами в I и во II группах отмечено не было. В IV группе отсроченный результат показал статистически достоверное снижение DAS 28 на 17 % ($p < 0,05$) против 15 % ($p < 0,05$) в III группе больных. Достоверных отличий между III и IV группами по отношению к I и II отмечено не было. Несмотря на недостоверность различий, применение ингибитора интерлейкина-1 на фоне базисного лечения в I и во II группах больных в течение 6-месячного курса лечения имело преимущество, что позволило добиться выраженного эффекта последствия, отмеченного по истечении 12 месяцев от начала терапии по сравнению с пациентами, получавшими базисную терапию (рис. 8).

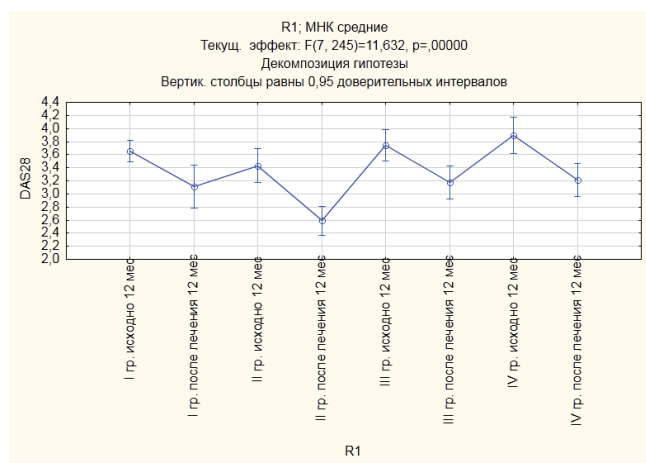


Рис. 8. Динамика DAS в сравниваемых группах больных РА с вторичным ОА по результатам катамнестических наблюдений

Заключение

В результате мониторинга отдаленных результатов через 12 месяцев стандартного лечения и комбинированной терапии с применением ингибитора интерлейкина-1 на фоне базисного лечения отмечены преимущества последней, что клинически подтвердилось.

Из большого количества показателей интерес представляла оценка активности основного заболевания по DAS 28. Сохранение статистически достоверных значений по сравнению с исходными отмечены во всех анализируемых группах больных, преимущества в группах I и II, получавших диацереин, но различия в сравниваемых группах статистически не достоверны. Положительная динамика боли по ВАШ, индексов WOMAC и Lequesne, а также показателя качества жизни HAQ отмечена во всех сравниваемых группах больных. Снижения данных показателей удалось достичь и за счет уменьшения активности заболевания по DAS 28. Сравнительный анализ выявил преимущества применения в комплексном лечении диацереина, однако различия статистически не достоверны. Значимые преимущества, указывающие на эффект последствия лазерной терапии, зафиксированы при анализе индекса Lequesne.

Литература

1. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит на рубеже веков // Избранные лекции по клинической ревматологии. – Москва: Медицина, 2001. – С. 61-67.
2. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 885-906.

3. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis. Does gross domestic product matter? Results from 34 countries in the QUEST - rheumatoid arthritis program // *Annals of the Rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72, suppl. 3. – P. 107.
4. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73, issue 1. – P. 62-68.
5. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee / David J. Samson [et al.] // *AHRQ Publication*, 2007. – 144 p.
6. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit // *Bone and Joint Surgery*. – 1963. – Vol. 45. – P. 150-161.
7. Дубиков А. И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // *Современная ревматология*. – 2013. – № 2. – С. 82-88.
8. Chikanza I. C. A comparative study of the efficacy and toxicity of etodolac and naproxen in the treatment of osteoarthritis // *Br. J. Clin. Pract.* – 1994. – Vol. 48. – P. 67-69.
9. Regulation of human normal and osteoarthritic chondrocyte interleukin-I receptor by antirheumatic drugs // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1-2.
10. Dinarello C. A. Interleukin -1 beta, interleukin-18, and the interleukin -1 beta converting enzyme // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1-11.
11. Hom J. T. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 141. – P. 834-841.
12. Rheumatoid arthritis/ G. Firestein [et al.]. – Oxford: Oxford University Press, 2006. – P. 173-192.
13. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит // *Ревматология. Национальное руководство* / под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290-331.
14. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF- α systems in human osteoarthritis synovium and chondrocytes / J. Martell- Pelletier [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 735-762.
15. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis and Rheumatism*. – 1988. – № 31. – P. 315-324.
16. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – № 69. – P. 1580-1588.
17. Клинические рекомендации «Лечение ревматоидного артрита» / под ред. Насонова Е. Л. – Москва: Алмаз, 2006. – 118 с.
18. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. академика Насонова Е. Л. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
19. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseases – modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, N 6. – P. 964-975.
20. Treating RA to target: recommendation of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 631-637.
21. Буйлин В. А. Магнитолазерная терапия заболеваний суставов и позвоночника. – Москва: АдванседСолюшнз, 2011. – 86 с.
22. Москвин С. В., Буйлин В. А. Основы лазерной терапии. – Москва; Тверь: Триада, 2006. – 256 с.
23. Москвин С. В. Эффективность лазерной терапии. – Москва; Тверь: Триада, 2014. – 896 с.

References

1. Balabanova R. M. Revmatoidnyi artrit na rubezhe vekov // *Izbrannye lektsii po klinicheskoi revmatologii*. – Moskva: Meditsina, 2001. – S. 61-67.
2. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2007. – Vol. 21, N 5. – P. 885-906.
3. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis. Does gross domestic product matter? Results from 34 countries in the QUEST – rheumatoid arthritis program // *Annals of the Rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72, suppl. 3. – P. 107.
4. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73, issue 1. – P. 62-68.
5. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee / David J. Samson [et al.] // *AHRQ Publication*, 2007. – 144 p.
6. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit // *Bone and Joint Surgery*. – 1963. – Vol. 45. – P. 150-161.
7. Dubikov A. I. Osteoartroz: staraia bolezn', novyepodkhody // *Sovremennaia revmatologiya*. – 2013. – № 2. – S. 82-88.
8. Chikanza I. C. A comparative study of the efficacy and toxicity of etodolac and naproxen in the treatment of osteoarthritis // *Br. J. Clin. Pract.* – 1994. – Vol. 48. – P. 67-69.
9. Regulation of human normal and osteoarthritic chondrocyte interleukin-I receptor by antirheumatic drugs // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1-2.
10. Dinarello C. A. Interleukin -1 beta, interleukin-18, and the interleukin -1 beta converting enzyme // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1-11.
11. Hom J. T. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 141. – P. 834-841.
12. Rheumatoid arthritis / G. Firestein [et al.]. – Oxford: Oxford University Press, 2006. – P. 173-192.
13. Nasonov E. L. Revmatoidnyiartrit // *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. – Moskva: GEOTAR-Media, 2008. – S. 290-331.
14. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1

and TNF- α systems in human osteoarthritis synovium and chondrocytes // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 735-762.

15. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis and Rheumatism.* – 1988. – № 31. – P. 315-324.

16. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2010. – № 69. – P. 1580-1588.

17. *Klinicheskie rekomendatsii «Lechenie revmatoidnogo artrita.* – Moskva: Almaz, 2006. – 118 s.

18. *Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii.* – Moskva: GEOTAR-Media, 2010. – 752 s.

19. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseases – modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, N 6. – P. 964-975.

20. Treating RA to target: recommendation of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 631-637.

21. Builin V. A. *Magnitolazernaia terapiia zabolevanii sustavov i pozvonochnika.* – Moskva: AdvansedSoliusnzh, 2011. – 86 s.

22. Moskvin S. V., Builin V. A. *Osnovy lazernoiterapii.* – Moskva – Tver': Triada, 2006. – 256 s.

23. Moskvin S. V. *Effektivnost' lazernoiterapii.* – Moskva – Tver': Triada, 2014. – 896 s.

