

DOI: 10.15690/vramn580

И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева, А.В. Никитин

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Российская Федерация

Анализ эффективности применения ингибитора интерлейкина 1 в комплексном лечении вторичного остеоартроза с учетом динамики клинико-функциональных показателей

Обоснование. Вторичный остеоартроз (ОА) оказывает неблагоприятное влияние на течение основного заболевания, может усиливать клинические проявления суставного синдрома. Раннее выявление коморбидного заболевания и начало лечения наряду с терапией основной патологии имеют первостепенное значение для сохранения адекватной функциональной активности пациентов. **Цель исследования:** проанализировать эффективность применения ингибитора интерлейкина 1 в комплексном лечении вторичного ОА при ревматоидном артрите (РА). **Методы:** 248 больных вторичным ОА при РА были разделены на 4 группы: больные I группы (n=62) получали ингибитор интерлейкина 1 (50 мг × 2 раза/день) в сочетании с лазерной терапией на фоне приема метотрексата (10–20 мг/нед); во II группе пациенты (n=60) принимали ингибитор интерлейкина 1 в комплексе с метотрексатом, в III (n=62) — лазерную терапию на фоне базисного лечения, в IV (n=64) — метотрексат. Анализ эффективности лечения оценивали по динамике боли через 3 и 6 мес с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), специальных методик HAQ и KOOS. **Результаты.** У больных I группы наблюдалось статистически достоверное снижение боли по ВАШ при движении через 3 и 6 мес на 28,53 (43,6%) и 31,3 (48%) мм, соответственно, достигнув значений 36,87±1,56* и 33,11±1,11* (p<0,05). Результаты работы показали статистически достоверное преимущество динамики HAQ в I и II группах по сравнению с группами III и IV (p=0,03). Наиболее выраженные статистически значимые (p=0,02) результаты по динамике индекса KOOS отмечены в I и II группах больных через 6 мес комплексного лечения, включавшего диацереин. **Заключение.** Включение ингибитора интерлейкина 1 в комплексное лечение вторичного ОА у больных РА способствует клиническому улучшению по ВАШ (p=0,03), индексу KOOS, отражающему функциональное состояние коленного сустава, и повышает качество жизни по данным опросника HAQ (p=0,03) через 6 мес терапии.

Ключевые слова: вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, ВАШ, HAQ, KOOS, ингибитор интерлейкина 1.

(Для цитирования: Стародубцева ИА, Васильева ЛВ., Никитин АВ. Анализ эффективности применения ингибитора интерлейкина 1 в комплексном лечении вторичного остеоартроза с учетом динамики клинико-функциональных показателей. Вестник РАМН. 2016;71(1):141–147. doi: 10.15690/vramn580)

141

I.A. Starodubtseva, L.V. Vasilieva, A.V. Nikitin

NN Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

The Analysis of Efficacy of The Application of Interleukin-1 Inhibitor in the Complex Therapy of Secondary Osteoarthritis Taking Into Account the Dynamics of Clinical and Functional Indicators

Background: Secondary osteoarthritis (OA) adversely affects the underlying disease and can enhance clinical manifestations of articular syndrome. Early detection of comorbid pathology and early treatment with the therapy of underlying condition is of primary importance to preserve adequate functional activity in patients. **The Aim is to analyze the efficacy of the application of interleukin -1 inhibitor in the complex treatment of secondary OA in addition to rheumatoid arthritis (RA). Materials and methods:** 248 patients with secondary OA and RA were divided in 4 groups: patients of group I (n=62) took interleukin -1 inhibitor (50mg × 2 times per day) in combination with laser therapy on the basis of methotrexate (10–20 mg per week), group II (n=60) received interleukin -1 inhibitor in complex with methotrexate, in group III (n=62) — laser therapy with methotrexate and in group 4 – methotrexate. We estimated the treatment efficacy in 3 and 6 months according to the dynamics of pain on VAS, indexes HAQ and KOOS. **Results:** according to VAS group 1 showed statistical significant reduction in pain on movement in 3 and 6 months of 28,53 mm (43,6%) and 31,3 mm (48%) respectively, to values of 36,87±1,56* and 33,11±1,11* (p<0,05). The results showed the statistically significant advantage of HAQ dynamics in groups I and II in comparison with groups III, IV (p=0,03). The most prominent statistically significant (p=0,02) results according to the dynamics of index KOOS were noted in groups of patients who took diacerein (I and II) 6 months after the complex treatment. **Conclusions:** the inclusion of interleukin -1 inhibitor in the complex treatment of secondary OA in patients with RA contributes to clinical improvement according to VAS (p=0,03), index KOOS that reflects functional condition of the knee and increases the quality of life by index HAQ (p=0,03) after 6 months therapy.

Key words: secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, VAS, HAQ, KOOS, inhibitor of interleukin-1.

(For citation: Starodubtseva IA, Vasilieva LV., Nikitin AV. The Analysis of Efficacy of the Use of Inhibitor Interleukin-1 in the Complex Therapy of Secondary Osteoarthritis Taking Into Account the Dynamics of Clinical and Functional Indicators. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(2):141–147. doi: 10.15690/vramn580)

Обоснование

Остеоартроз (ОА) — заболевание костно-мышечной системы с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса, инициированных микро- и макротравматизацией, что активирует неадекватный репаративный ответ, включая провоспалительные механизмы врожденного иммунитета. Первоначально болезнь манифестирует на молекулярном уровне (нарушение метаболизма суставных тканей) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (разрушение хряща, ремоделирование костной ткани, формирование остеофитов, воспаление сустава и утрата нормальной функции сустава), которые в конечном итоге могут завершиться формированием заболевания (OARSI, Международное научное общество по изучению остеоартроза, 2013) [1].

В большинстве случаев, когда причина ОА неизвестна, идентифицируют первичный или идиопатический вариант болезни. Повреждения кости или сустава во время занятий спортом, а также совместная нагрузка на сустав с течением времени (например, в обычной повседневной жизни) могут привести к ОА. Кроме того, ОА бывает обусловлен другими медицинскими заболеваниями, включая ревматоидный артрит (РА). И, наконец, люди рождаются с некоторыми деформациями костей, что может также привести к развитию ОА [2].

В последнее время именно воспалительные ревматологические заболевания, наиболее распространенным из которых является РА, выступают в качестве факторов риска развития коморбидной патологии. Анализ коморбидности основан на выявлении основного заболевания («индексная болезнь») в комплексе с любой дополнительной патологией, имеющей единые патогенетические механизмы, либо представляющей осложнение терапии основного заболевания [3, 4]. Так, например, Американская ассоциация здоровья и потери трудоспособности в основе вторичного состояния рассматривает наличие заболевания или травмы [5].

В патогенезе РА и ОА большое значение имеют провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин (ИЛ) 1, 6 и фактор некроза опухоли α , уровень которых взаимосвязан со степенью тяжести ревматологических заболеваний. При этом их роль в потенцировании развития воспаления настолько велика, что в клиническую практику достаточно прочно вошли препараты, направленные на снижение уровня цитокинов в сыворотке крови.

Таким образом, провоспалительные цитокины, включая ИЛ 1, оказывают негативное влияние на катаболизм хряща, субхондральной кости, что необходимо учитывать при выборе терапевтического подхода к лечению вторичного ОА [6].

Среди ингибиторов ИЛ 1 выделяют препарат диациреин — ацетилированную форму реина, действие которой направлено на уменьшение образования окиси азота (NO) и индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS) [7–9].

Вследствие широкой распространенности ОА в современной российской популяции, а также высокой частоты инвалидизации Российским научным медицинским обществом терапевтов на основании Консенсуса экспертов РФ опубликованы клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике». Согласно утвержденному документу, в лечении больных ОА рекомендовано использовать симптоматические препараты замедленного действия в качестве длительной базисной терапии. По результатам

клинического исследования А.В. Наумова, среди препаратов этой группы одним из наиболее эффективных и безопасных в комплексной терапии хронической боли при ОА при противопоказаниях к традиционным нестероидным противовоспалительным препаратам из-за наличия коморбидных заболеваний является диациреин [10–12].

Лазерная терапия — наиболее распространенный метод локальной терапии, улучшает не только микроциркуляцию и периферическое кровообращение, но и обладает противовоспалительным, регенераторным, иммунокорректирующим и спазмолитическим эффектом [13–16]. Данный метод широко используется в дополнение к лекарственной терапии [17].

Цель исследования: оценить клиническое течение вторичного остеоартроза, проанализировать эффективность применения ингибитора ИЛ 1 в комплексном лечении вторичного ОА у больных РА.

Методы

Дизайн исследования

В открытое контролируемое исследование включили 248 пациентов с РА, имеющих вторичный ОА, в возрасте от 38 до 65 лет (средний возраст \pm стандартное отклонение $47,04 \pm 9,72$ года), имеющих I и II степень активности заболевания по индексу DAS28 (Disease Activity Score).

Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (ARA; 1987 г.) при наличии у пациента ≥ 4 из них (по Arnett F.C. и соавт., 1988 [18] и ACR/EULAR, 2010 [19]).

Женщины составили 87,5% (n=217), мужчины — 12,5% (n=31).

Все больные вторичным ОА при РА (n=248) были рандомизированы на 4 группы: в группе I (n=62) пациенты получали ингибитор ИЛ 1, метотрексат (MT) и лазерную терапию; в группе II (n=60) — ингибитор ИЛ 1 и MT; пациенты III группы (n=62) на стационарном этапе прошли курс лазерной терапии на фоне приема MT; пациенты IV группы (n=64; группа контроля) находились на базисной терапии (MT).

Опрос проводился при непосредственном контакте: пациенты заполняли анкеты с вопросами без посторонней помощи. Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое, в движении и при пальпации, качество жизни — по опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ), функциональное состояние коленного сустава — по шкале оценки функционального состояния коленного сустава после перенесенной травмы и остеоартроза (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS). Значения HAQ от 0 до 0,5 балла соответствуют показателям популяционного контроля (респонденты соответствующего пола и возраста).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: лично подписанное информированное согласие, I–II степень активности основного заболевания (РА) по DAS28, наличие вторичного ОА.

Критерии исключения из исследования больных согласованы с рекомендациями Комитета по фармаконадзору и оценке рисков Европейского медицинского агентства [20]:

- возраст старше 65 лет в группах больных, получавших ингибитор ИЛ 1 в комплексном лечении;

- противопоказания к назначению метотрексата, диациреина в эффективных терапевтических дозах;
- тяжелые активные инфекции (туберкулез, активный вирусный гепатит);
- III степень активности основного заболевания по DAS28;
- заболевания печени;
- воспалительные заболевания кишечника;
- хирургическое лечение РА до и на протяжении исследования;
- наличие злокачественных новообразований, в том числе в анамнезе, за 5 последних лет или предраковые состояния;
- злоупотребление алкоголем;
- психические заболевания, в том числе деменция, и нарушение восприятия информации;
- невозможность наблюдения за больным в течение 2 лет.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 20» и кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения России.

Продолжительность исследования

Оценку клинического состояния пациентов, их функциональный статус и качество жизни проводили непосредственно при поступлении пациентов на стационарное лечение в ревматологическое отделение и амбулаторно в период с 2011 по 2014 г. Результаты эффективности лечения анализировали через 3 и 6 мес от начала терапии.

Описание медицинского вмешательства

Терапия основного заболевания проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению РА Ассоциации ревматологов России и Европейской антиревматической лиги [21, 22] с учетом стратегии «лечение до достижения цели» (treat to target) [23].

Ингибитор ИЛ 1 (диациреин) принимали по 50 мг (1 капсула) 2 раза в день на фоне базисной терапии метотрексатом в дозе 10–20 мг в нед.

Диациреин входит в рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению ОА (EULAR, 2003) и в клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике» [11, 12, 24].

В период стационарного лечения (2 нед) пациенты I и III групп в дополнение к медикаментозному лечению прошли курс лазерной терапии. Использована стандартная методика, включавшая лазерное облучение коленных суставов последовательно по полям. Процедура проводилась на полупроводниковом лазерном оптическом аппарате «Мустанг 2000» (НИЦ «Матрикс», Россия): длина волны — 0,89 мкм, частота импульсов — 80–1500 Гц, импульсная мощность — 5 Вт, длительность экспозиции на поле — 1–2 мин. Для надвенозного лазерного облучения использовали аппарат лазерной терапии «Матрикс ВЛОК», оснащенный излучающей головкой КЛ-ВЛОК, с мощностью красного лазерного излучения 1,5–2 мВт, длиной волны 0,63 мкм. При этом применялась контактная стабильная методика через кожный покров в области локтевой ямки строго перпендикулярно крупному кровеносному сосуду. Суммарное время излучения — 15 мин.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность лечения оценивали при помощи функциональных индексов и опросника качества жизни: боль по ВАШ в покое, в движении и при пальпации, KOOS, HAQ.

Дополнительные исходы исследования

Контроль безопасности применения ингибитора ИЛ 1 в комплексном лечении.

Анализ в подгруппах

Методы регистрации исходов

У больных, вошедших в наше исследование, определяли:

- выраженность боли в суставах по ВАШ в мм;
- оценку функции коленного сустава по шкале KOOS;
- функциональный индекс HAQ (наиболее чувствительный индекс для оценки эффективности терапии РА).

Анализ качества жизни больных РА проводили по шкале HAQ:

- $\Delta\text{HAQ} < 0,22$ балла — отсутствие эффекта терапии;
- $\text{HAQ} < 0,22$ балла — минимальные клинически значимые изменения;
- $0,22 \leq \Delta\text{HAQ} < 0,36$ (20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов) — умеренное клиническое улучшение;
- $0,36 < \Delta\text{HAQ} < 0,80$ (50% эффект терапии) — значительный эффект терапии;
- $\Delta\text{HAQ} \geq 0,80$ балла (70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов) — выраженное клиническое улучшение.

Этическая экспертиза

Протокол обследования лиц группы контроля и больных РА был утвержден Этическим комитетом ГБОУ ВПО «ВГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациенты получали карту дополнительной информации с указанием названия проводимого исследования, личных данных исследователя и телефона, по которому можно связаться при появлении вопросов или возникновении неотложной ситуации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ результатов проводили с применением статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с последующим представлением результатов (средние \pm стандартная ошибка). Исходно данные обрабатывались с помощью традиционных методов описательной статистики с расчетом средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки. Проверку соответствия полученных выборок нормальному закону распределения и их анализ проводили с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок [25, 26]. В качестве методов статистического анализа для выявления различий между средними значениями, полученными с помощью аппарата описательной статистики, были использованы одномерный и многомерный дисперсионный анализы как методы, наиболее адекватные с математической точки зрения; при этом также вычисляли величины нижнего и верхнего квартилей, межквартильного размаха, процентильные коридоры. При соответствии закона распределе-

ния нормальному закону использовали дисперсионный анализ (ANOVA и MANOVA) с поправкой Даннетта и критерий Шеффе как более строгий. В случае отклонения от нормального закона распределения применяли методы непараметрического анализа: критерий Вилкоксона, дисперсионный анализ Спирмена. Для сравнения частот значений использовался угловой критерий Фишера. Графически полученные результаты представлены как столбчатые диаграммы с указанием доверительных 95% интервалов.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Вторую степень активности заболевания по индексу DAS28 имели 244 из 248 больных РА (98,6%), первую — 4 (1,4%). У 193 пациентов (78%) был серопозитивный по ревматоидному фактору вариант течения РА, соотношение положительных антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП+) к отрицательным (АЦЦП-) составило 8:1. Большинство больных, включенных в исследование, были серопозитивны по ревматоидному фактору/АЦЦП: 78/83 по отношению к серонегативным 22/17%, соответственно. Больные РА, вошедшие в исследование, имели преимущественно II–III рентгенологические стадии по классификации Steinbrocker, при этом соотношение составило 144 (58%) и 67 (27%), соответственно. У 37 (15%) наблюдалась I стадия РА по данным рентгенографии.

Основные результаты исследования

Согласно данным табл. 1, можно наблюдать достоверное снижение боли по ВАШ при движении через 3 и 6 мес от начала лечения, что подтверждает эффективность базисной медикаментозной терапии, назначенной во всех сравниваемых группах в отношении интенсивности болевого синдрома, при этом максимальный эффект был достигнут к концу 6-го мес лечения. У больных I группы наблюдалось статистически достоверное снижение боли по ВАШ при движении через 3 и 6 мес на 28,53 (43,6%) и 31,3 (48%) мм, соответственно, достигнув значений 36,87±1,56 и 33,11±1,11 ($p=0,02$). Во II группе больных аналогичный

показатель уменьшился на 26,5 и 29,58 мм через 3 и 6 мес терапии. Не столь выраженное, но статистически достоверное снижение индекса боли по ВАШ при движении было отмечено в III и IV группах больных вторичным ОА при РА: уменьшение на 17,7 (27%) и 19,27 (29,2%) и на 12,8 (19%) и 16,7 (25%) мм, соответственно ($p=0,03$).

Таким образом, ВАШ продемонстрировала преимущества применения ингибитора ИЛ 1 на фоне базисного лечения в отношении снижения боли при движении. При этом не отмечено статистически достоверного приоритета в отношении использования лазерной терапии в комбинации с базисной терапией и ингибитором ИЛ 1 в I группе больных по сравнению с группой пациентов, не получавших лазерного лечения. Отмечено безусловное преимущество применения диацереина в комплексном лечении по сравнению с группами, получавшими только базисную терапию или в комплексе с курсом лазерной терапии. Зафиксирован достоверный эффект последствия лазерной терапии через 3 мес после лечения, что выражалось статистически достоверной разницей в уменьшении боли по ВАШ при движении в пользу пациентов III группы, которые получали низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), по сравнению с больными IV группы. Однако через 6 мес от начала лечения статистически значимой разницы при сравнении показателей I и II, а также III и IV групп отмечено не было, что может свидетельствовать об ускользании эффекта лечения с применением НИЛИ (см. табл. 1).

При анализе показателей боли по ВАШ в покое и при пальпации через 3 и 6 мес наряду со статистически достоверной разницей ($p=0,02$) отмечена значительная положительная динамика через 3 мес лечения во всех сравниваемых группах по сравнению с исходными значениями (см. табл. 1). При этом наиболее выраженные изменения отмечены в группах, принимавших ингибитор ИЛ 1 в комплексном лечении, как в отношении динамики боли по ВАШ в покое, так и при пальпации. Статистически достоверной разницы в III и IV группах между показателями через 3 и 6 мес установлено не было.

Сравнительная оценка результатов через 6 мес лечения больных вторичным ОА при РА подтвердила преимущества использования ингибитора ИЛ 1 в комплексном

Таблица 1. Динамика боли по ВАШ в покое, в движении и при пальпации в сравниваемых группах больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите через 3 и 6 мес лечения

Группы сравнения		Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)		
		В движении	В покое	При пальпации
I	До лечения	65,40±1,32	53,79±2,04	41,12±2,22
	Через 3 мес	36,87±1,56*	35,08±1,68*	27,90±2,02*
	Через 6 мес	34,11±1,11*	30,40±2,24*	26,85±1,83*
II	До лечения	67,91±1,17	52,33±2,04	39,75±1,87
	Через 3 мес	41,41±1,27*	37,75±1,66*	25,83±1,47*
	Через 6 мес	38,33±1,4*	33,25±1,76*	25,58±1,60*
III	До лечения	65,80±1,28	52,41±2,16	41,69±1,72
	Через 3 мес	48,06±1,11*	42,5±2,05*	29,91±1,56*
	Через 6 мес	46,53±1,73*	39,83±1,72*	28,38±1,28*
IV	До лечения	66,48±1,58	52,89±1,86	41,04±2,07
	Через 3 мес	53,67±1,49*	39,76±1,69*	30,15±1,8*
	Через 6 мес	49,76±1,31*	37,26±1,42*	29,14±1,56*

Примечание. *— $p<0,05$.

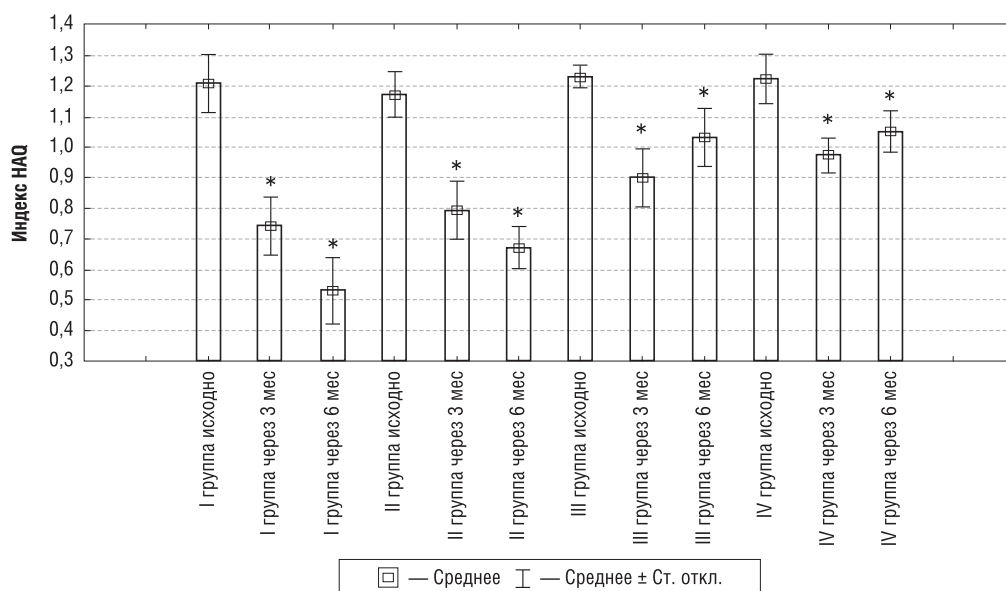


Рис. 1. Динамика индекса NAQ в сравниваемых группах больных ревматоидным артритом с вторичным остеоартрозом через 3 и 6 мес лечения

Примечание. * — $p=0,03$.

лечении, что выражено положительной динамикой показателя качества жизни NAQ (рис. 1).

В частности, отмечено статистически достоверное преимущество динамики NAQ в I и II группах больных по сравнению с пациентами III и IV групп ($p=0,03$). Таким образом, использование ингибитора ИЛ 1 в лечении вторичного ОА у больных РА на фоне комплексной терапии способствует улучшению качества жизни по данным опросника NAQ.

В результате оценки функции коленного сустава через 3 и 6 мес лечения по шкале KOOS отмечена статистически достоверная динамика во всех группах сравнения по отношению к исходным значениям ($*p=0,02$). В I группе больных через 3 и 6 мес средние значения достигли $85,0 \pm 0,80^*$ и $88,2 \pm 0,75^*$, во II — $84,2 \pm 0,57^*$ и $87,9 \pm 0,47^*$, в III — $80,2 \pm 0,74^*$ и $81,5 \pm 0,67^*$, в IV — $78,4 \pm 0,72^*$ и $80,9 \pm 0,68^*$. Исходные показатели в среднем составили $73,9 \pm 0,79$, $74,3 \pm 0,51$, $74,1 \pm 0,69$ и $74 \pm 0,57$, соответ-

ственно. Наиболее выраженные статистически значимые ($p=0,02$) преимущества отмечены через 6 мес лечения в I и II группах больных, получавших диацереин на фоне базисного лечения (рис. 2).

Включение ингибитора ИЛ 1 в комплексное лечение вторичного ОА у больных РА позволило уменьшить количество повторных амбулаторных обращений практически в 1,5 раза ($p=0,0007$) (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Согласно полученным данным, прием диацереина сопровождался диареей у 12% больных вторичным ОА. Причем в 9% случаев появление нежелательной симптоматики было отмечено в первые 4 недели от начала приема препарата. Контроль гепатотоксических реакций, связанных с приемом диацереина, выявил подобные осложнения у 1,7% больных, после чего незамедлительно последовала отмена препарата.

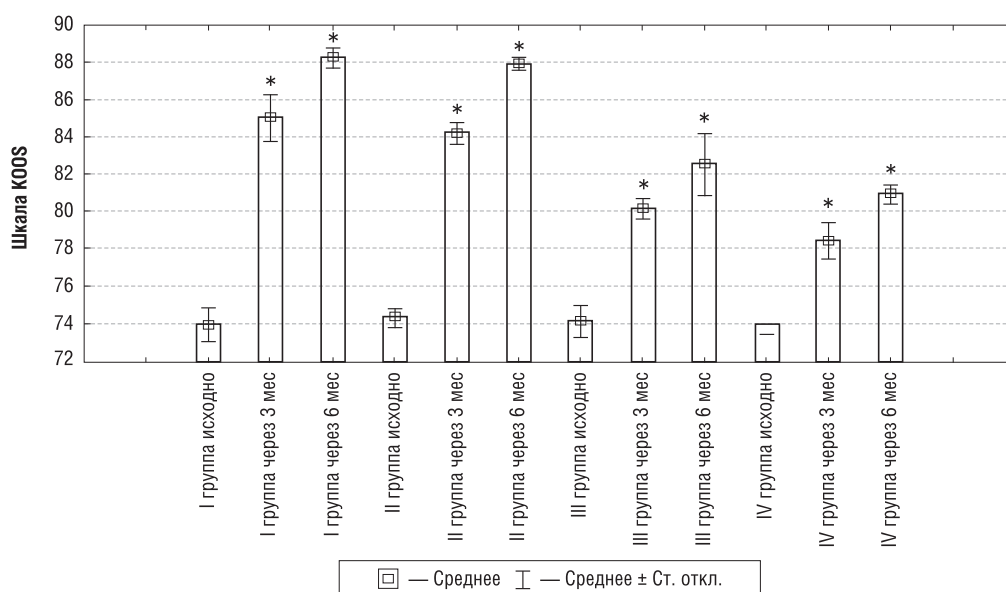


Рис. 2. Изменение параметров шкалы KOOS при оценке вторичного остеоартроза коленных суставов у больных ревматоидным артритом на фоне 3- и 6-месячного курса лечения

Примечание. * — $p=0,02$.

Таблица 2. Анализ частоты повторных обращений за медицинской помощью в отдаленном периоде

Число повторных амбулаторных обращений	I группа (n=47)	II группа (n=44)	III группа (n=43)	IV группа (n=46)
	0,56±0,18*	0,64±0,13*	0,91±0,14*	0,95±0,12*

Примечание. * — $p=0,0007$.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Включение ингибитора ИЛ 1 в комплексное лечение вторичного ОА позволило уменьшить болевой синдром по ВАШ в движении, в покое и при пальпации. Снижение боли в суставах сопровождалось улучшением функционального состояния коленного сустава по индексу KOOS и повышением качества жизни по HAQ. Наиболее значимые результаты получены через 6 мес терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Появившийся в последние годы препарат диацереин уже доказал свою клиническую эффективность во многих многоцентровых исследованиях. В настоящее время диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА.

Несколько клинических исследований доказывают преимущества применения диацереина по сравнению с плацебо и нестероидными противовоспалительными препаратами в отношении снижения боли и улучшения функционального состояния коленных и тазобедренных суставов [27]. Курсовой прием диацереина оказывает воздействие на цитокиновые звенья патогенеза у больных с патологией костно-мышечной системы, демонстрируя противовоспалительный и анальгетический эффекты [27].

Клиническая эффективность применения ингибитора ИЛ 1 в лечении ОА подтверждена многочисленными исследованиями зарубежных авторов. Анализ результатов терапии 2069 пациентов показал достоверное уменьшение боли по сравнению с плацебо у больных гонартрозом и коксартрозом, при этом у последних отмечено структурно-модифицирующее действие препарата [28].

Вместе с тем исследований, направленных на изучение возможностей применения препарата в лечении вторичного ОА, не проводилось. В работе М. Milenkovic и М. Djordjevic отмечен клинический эффект внутрисуставного использования гиалуроновой кислоты в лечении вторичного ОА на фоне РА [29]. Ввиду важной роли ИЛ 1 в патогенезе ОА и РА особый интерес представляет изучение влияния диацереина на клиническое течение вторичного ОА при РА в комплексной терапии.

Из методов лечения, дополняющих медикаментозное воздействие на заболевания костно-мышечной системы, одну из ведущих позиций занимает лазерная терапия, которая при отсутствии противопоказаний может проводиться в любых условиях. Неинвазивный и доступный способ воздействия с использованием НИЛИ применя-

ется как при хроническом течении заболевания, так и в период обострения. Отмечается также хорошая приверженность пациентов данному способу лечения. НИЛИ описывается как метод альтернативного лечения больных ОА и РА уже более 20 лет. Противоречивые данные, с позиции доказательной медицины, об эффективности лазерной терапии в лечении суставного синдрома ревматологических пациентов является основной причиной, по которой данный вид лечения не включен в зарубежные рекомендации.

Применение ингибитора ИЛ 1 в настоящем исследовании в лечении вторичного ОА у больных РА на фоне базисного лечения основного заболевания показало высокую клиническую эффективность: статистически достоверно уменьшилась боль по ВАШ ($p<0,001$). Кроме того, улучшилось качество жизни пациентов по данным опросника HAQ ($p<0,01$).

Наиболее выраженная положительная динамика установлена через 6 мес применения ингибитора ИЛ 1, отмечены статистически достоверные различия по сравнению с пациентами, находящимися только на базисной терапии, или при комбинации с НИЛИ. Хотя уже через 2 нед терапии отмечена тенденция к улучшению изучаемых показателей, отчетливая статистически значимая динамика наблюдалась только к концу третьего месяца лечения.

По результатам сравнительного анализа, применение ингибитора ИЛ 1 на фоне базисного лечения улучшает функциональное состояние коленного сустава (по данным опросника KOOS).

Заключение

Комплексная терапия вторичного ОА при РА с использованием ингибитора ИЛ 1 на протяжении 6 мес способствовала клиническому улучшению течения заболевания за счет уменьшения болевого синдрома по ВАШ, повышения функционального состояния коленного сустава и качества жизни по индексам KOOS и HAQ.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости раннего выявления вторичного ОА у больных РА. Улучшение качества жизни таких пациентов может быть достигнуто путем применения нового терапевтического подхода с использованием ингибитора ИЛ 1 на фоне базисной терапии основного заболевания.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(8):1233-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
2. Rogers R, Shepstone L, Dieppe P. Is osteoarthritis a systemic disorder? *Arthr Rheum*. 2004;50:452-457. doi: 10.1002/art.20136.
3. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — №4. — С. 362-365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):362-365. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365.

4. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, et al. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatology*. 2014;10(4):252–256. doi:10.1038/nrrheum.2013.212.
5. Kinne S, Patrick DL, Doyle DL. Prevalence of secondary conditions among people with disabilities. *Am J Publ Health*. 2004;94(3):443–445. doi: 10.2105/ajph.94.3.443.
6. Loo FAJVD, Joosten LAB, Van Lent PLEM, et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan induced arthritis. *Arthr Rheum*. 1995;38:164–172. doi: 10.1002/art.1780380204.
7. Tamura T, Shirai T, Kosaka N. Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. *Eur J Pharm*. 2002;448:81–87. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01898-8.
8. Tamura T, Yokoyama T, Ohmori K. Effect of Diacerein on Indomethacin-induced gastric ulceration. *Pharmacol*. 2001;63:228–233. doi: 10.1159/000056138.
9. P127 A systematic meta-analysis trials with Diacerein in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;(13 suppl. 1):68. doi: 10.1016/s1063-4584(05)80472-8.
10. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП // *Поликлиника*. — 2015. — №5(1). — С. 33–38. [Naumov AV. Effektivnost' i bezopasnost' diatsereina v terapii khronicheskoi boli pri osteoartrite u patsientov s serdechno-sosudistoi komorbidnost'yu i protivopokazaniyami k NPVP. *Poliklinika*. 2015;(5–1):33–38. (In Russ).]
11. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов РФ / Сост. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. — М., 2015. 36 с. [Vedenie bol'nykh osteoartritom i komorbidnost'yu v obshchei vrachebnoi praktike. *Klinicheskie rekomendatsii konsensusa ekspertov RF*. Ed by Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L. Moscow; 2015. 36 p. (In Russ).]
12. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине // *Лечащий врач*. — 2015. — №4. — С. 39–46. [Martynov AI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Vedenie bol'nykh osteoartritom s komorbidnost'yu v obshchei vrachebnoi praktike: mnenie ekspertov, osnovannoe na dokazatel'noi meditsine. *Lechashchii vrach*. 2015;4:39–46. (In Russ).]
13. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. — Тверь: Триада; 2008. 144 с. [Geinits AV, Moskvina SV, Achilov AA. *Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krvi*. Tver: Triada; 2008. 144 p. (In Russ).]
14. Бодрова РА. Локальная терапия суставного синдрома. Патогенетический подход к назначению аппликационной терапии и физических факторов. Учебно-методическое пособие. — Казань; 2005. 36 с. [Bodrova RA. *Lokal'naya terapiya sustavnogo sindroma. Patogeneticheskii podkhod k naznacheniyu applikatsionnoi terapii i fizicheskikh faktorov. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Kazan; 2005. 36 p. (In Russ).]
15. Буйлин В.А. Магнитолазерная терапия заболеваний суставов и позвоночника. — М.: *Авансд Солоюзнз*; 2011. 86 с. [Builin VA. *Magnitolazernaya terapiya zabolevanii sustavov i pozvonochnika*. Moscow: Advansed Solyushnz; 2011. 86 p. (In Russ).]
16. Агаев Б.А., Гейниц А.В., Мамедов М.М. Руководство по эффективному использованию лазерных технологий в хирургии доброкачественной патологии печени и желчевыводящих путей. — Баку: *Китаб адеми*; 2010. 148 с. [Agaev BA, Geinits AV, Mamedov MM. *Rukovodstvo po effektivnomu ispol'zovaniyu lazernykh tekhnologii v khirurgii dobrokachestvennoi patologii pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei*. Baku: Kitab alemi; 2010. 148 p. (In Russ).]
17. Brosseau L, Welch V, Wells G, et al. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol*. 2000;27(8):1961–1969.
18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1988;31(3):315–324.
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
20. Restrictions of the use of diacerein containing medicines. Restrictions intended to limit risks of severe diarrhea and effects on the liver. 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf (Accessed: 2014 Sept 15).
21. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Насонова Е.Л. — М.: *ГЭОТАР-Медиа*; 2010. 752 с. [Rheumatology. *Clinical guidelines*. Ed by Nasonova E.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ).]
22. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseases — modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
23. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendation of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
24. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
25. Орлов А.И. Прикладная статистика. Учебник для вузов. — М.: *Экзамен*; 2006. 672 с. [Orlov AI. *Prikladnaya statistika. Uchebnik dlya vuzov*. Moscow: Ekzamen; 2006. 672 p. (In Russ).]
26. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. Пер. с англ. — М.: *Мир*; 1984. Т.1–2. 1280 с. [Feller V. *Vvedenie v teoriyu veroyatnostei i ee prilozheniya*. Transl. Moscow: Mir; 1984. Vol.1–2. 1280 p. (In Russ).]
27. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period. *Arthr Rheum*. 2007;56:4055–4064. doi: 10.1002/art.23056.
28. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2(2):CD005117. doi:10.1002/14651858.CD005117.pub3.
29. Milenkovic M, Djordjevic M. AB0991 Efficiency of the intra-articular application of hyaluronic acid in the treatment of secondary osteoarthritis of the knee in patients with rheumatoid arthritis and in patients with primary osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):695. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.991.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Стародубцева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, e-mail: starodubtsevairina1@gmail.com

Васильева Людмила Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, e-mail: sia_1111@mail.ru

Никитин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, e-mail: sia_1111@mail.ru