

вторным введением РТМ. Инфузионных реакций и осложнений от терапии РТМ не отмечалось.

Выводы. Комбинированная терапия с применением РТМ у больных с ДБСТ, резистентных к традиционной терапии, способствует достижению контроля над активностью заболевания, не вызывала побочных реакций и положительно отразилась на качестве жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pryor B.D. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus / Pryor B.D., Bologna S.G., Kahl K Arthritis Rheum, 1996;39: 1475-1482.
2. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В –лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях./ Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Научно-практическая ревматология.2007; 1: 4-8.
3. Соловьев С.К. Ритуксимаб в лечение системной красной волчанки./ Соловьев С.К., Насонов Е.Л., Котовская М.А. Российский медицинский журнал, 2005;26: 1731-1736.
4. Silverman G.J. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. / Silverman G.J. Arthritis Rheum, 2005;52: 371-377.
5. «Catastrophic systemic lupus erythematosus» with Rosal-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rutuximab. Retschner F. [et al]. Deutsch Med Wochenischr. 2001; Sep 14; 126(37):998-1001.
6. B-lymphocyte depletion in the treatment systemic lupus erythematosus. / Leandro M.J. [et al]. Arthritis Rheum. 2004;50: 5447.
7. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. / Flans R.S. [et al]. Am J Kidney Dis. 2004; Feb; 43(2):197-208.
8. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. / Насонов Е.Л. Российский медицинский журнал, 2007;15(26): 1958-1963.
9. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. / Насонов Е.Л. [и др.]. Научно-практическая ревматология.2013; N5: 514-523.

EXPERIENCE OF CONNECTIVE TISSUE DIFFUSE DISEASES' TREATMENT WITH RITUXIMAB

Komarov V.T., Devina O.V., Nikishina A.Yu., Nosanova M.N., Khichina N.S., Fadeyeva S.S.

Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russian Federation; Medical Institute, Penza, Russian Federation

Study objective: assessment of clinical efficiency of the combined therapy with RTM on DDCT progression. Under our supervision there were 12 patients aged from 32 to 56 with average illness duration 3.5 years with DBST, from them: SLE – 8, SSD – 3, DPM – 1. Decreased SLE activity was evident as reversing pulmonitis, pericarditis, pancytopenia, reduced activity of GN and reduced neurologic symptomatology of a cerebrovasculitis as well as decreased ANF titers and antibodies to DNA. In patients with SSD, reduced respiratory and heart failure was noted, in DPM, the patient began to move, she had increased mobility of muscles in hands and legs, decreased KFK was noted.

Keywords: rituximab, connective tissue diffuse disease, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, dermatomyositis.

ВНУТРИСУСТАВНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ НЕРАСКРЫТЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Е.Кон

Ортопедический институт Риццоли, г.Болонья, Италия

Терапия остеоартрита внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты является широко признанным решением проблемы для пациентов, так как позволяет уменьшить боль, улучшить функцию сустава, а также отсрочить замену сустава. Тем не менее, эффективность и безопасность различных гиалуроновых кислот отличаются, в то время как способность модифицировать течение заболевания характерна для одного продукта с молекулярной массой 500–730 кДа.

Ключевые слова: остеоартрит, внутрисуставные инъекции, гиалуроновая кислота, хрящ.

Дегенеративное заболевание суставов снижает реологические свойства синовиальной жидкости, тем самым, повышая подверженность суставного хряща повреждениям. Как следствие, была разработана стратегия терапии, именуемая виско-supплементацией [1, с.3-9], [2, с.25-32], [3, с.65-72], суть которой заключается во внутрисуставном введении специфического вещества для восстановления вязкоупругих свойств синовиальной жидкости. Растворы натуральной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы [4, с.S2-S11; 5, с.731-736], являющейся основным компонентом синовиальной жидкости, стали естественным выбором для достижения этой цели; кроме того, были разработаны материалы на основе производных гиалуроновой кислоты, целью создания которых было получение более высокой вязкоупругости и длительного времени удержания в суставе [6, с.85-87].

В 2014г. Европейским обществом по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) был опубликован алгоритм терапии остеоартрита коленного сустава, который дает практическое руководство для определения очередности при терапевтическом вмешательстве. Рабочая группа «ESCEO» рекомендует использование внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты пациентам с остеоартритом коленного сустава легкой и умеренной степени тяжести, а также пациентам с более тяжелой формой остеоартрита, которым либо противопоказано тотальное эндопротезирование коленного сустава, либо которые намерены отсрочить хирургическое вмешательство.

На протяжении последних двадцати лет клинический опыт показал эффективность виско-supплементации при таком заболевании суставов, как остеоартрит, с положительным влиянием на болевой синдром, функциональность и общую оценку состояния пациента [7, с.97-103; 8, с.2203-2212; 9, с.1157-1163]. Тем не менее, в литературе описывается значительная вариабельность показателей исхода лечения, полученных при использовании различных препаратов. В настоящее время по всему миру доступны различные продукты на основе гиалуроната натрия. И хотя целью использования всех этих продуктов является облегчение симптомов остеоартрита, включая уменьшение боли и скованности в суставе, улучшение функции сустава, исследования свидетельствуют о том, что гиалуронаты различаются не только первичным химическим составом, но также и клиническим ответом, связанным с эффективностью и безопасностью используемого продукта [10, с.338-340; 11, с.1-9; 12, с.51-54; 13, с.1-3]. В продаже

доступны инъекционные препараты на основе натуральной гиалуроновой кислоты с молекулярной массой от приблизительно 500 до 730кДа; продукты с более высокой, т.н. средней, молекулярной массой, а также сшитые гиалуроновые кислоты с наивысшей молекулярной массой. Для некоторых из них помимо принципа прямой виско-supплементации были предложены другие механизмы действия гиалуроната натрия. Были описаны стимулировать синтез хрящевого матрикса, ингибирование разрушения хряща, а также модификация структуры [14, с.153-160; 15, с.441-449]. Особый интерес представляют собой исследования, которые демонстрируют стимуляцию эндогенного синтеза гиалуроновой кислоты путем введения экзогенного натрия гиалуроната [16, с.10-37; 17, с.113-122]. Особо следует отметить результаты, связанные с влиянием молекулярной массы на клинический ответ. Несмотря на то, что сшитые гиалуроновые кислоты с высокой молекулярной массой ассоциируются с повышенными вязкоупругими свойствами, эффект от их введения представляется относительно недолгосрочным в виду короткого периода полувыведения. С другой стороны, гиалуронатам с более низкой молекулярной массой свойственна более высокая способность проникать через ткани, а также способность более эффективно стимулировать выработку эндогенной гиалуроновой кислоты. Исследования на людях и на экспериментальных животных моделях с использованием препарата со специфической молекулярной массой 500-730кДа подтвердили эффективность продукта на модификацию структуры хряща [14, с.153-160; 15, с.441-449]. В то же время, для сшитых гиалуроновых кислот характерна значительная частота внезапных воспалений и иммуногенных реакций после введения [18, с.6; 19, с.518-520; 20, с.978-979]. В свою очередь, такие продукты, как «Гиалган», «Хиалубрикс», будучи натуральными немодифицированными гиалуроновыми кислотами, наиболее удовлетворяют требованиям биосовместимости тканей. В отличие от многих гиалуронатов, эффективность и безопасность «Гиалгана» была продемонстрирована в ходе многочисленных клинических испытаний на людях, в которых внутрисуставное введение выполнялось пациентам, страдающим остеоартритом различных суставов, как то: височно-челюстного сустава [21, с.60-65; 22, с.e14-e22], плечевого сустава [23, с.182-187; 24, с.970-979], тазобедренного сустава [25, с.305-306; 26, с.163-170], голеностопного сустава [27, с.1720-1726; 28, с.657-663], суставов руки [29, с.256-261; 30, с.59-62].

Таким образом, длительный опыт использования натрия гиалуроната в терапии остеоартрита демонстрирует эффективность и безопасность данной молекулы. Тем не менее, при выборе определенной гиалуроновой кислоты в лечебных целях важно учитывать, что не все они одинаковы в отношении эффекта, а также риска нежелательных явлений – ключевой информации, определяющей выбор используемого продукта или препарата. Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что гиалуроновая кислота специфической молекулярной массы 500-730кДа может способствовать не только облегчению симптомов, но и являться болезнью-модифицирующим средством, способным влиять на структуру хряща [31, р.216-224], что является дополнительной причиной уже существующего на сегодняшний день интереса к данной терапии остеоартрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. // *J Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – P. 3-9.
2. Rydell N, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. // *ClinOrthop.* – 1971. – Vol. 80. – P. 25-32.
3. Balazs EA, Band P. Hyaluronic acid - its structure and use. // *Cosmetics and Toiletries* – 1984. – Vol. 99. – P. 65-72.
4. Weiss C, Band P. Basic principles underlying the development of viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. // *J Clin Res.* – 1999. – Vol. 5. – P. S2-S11 (suppl).
5. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. // *Pathol Biol.* – 1974. – Vol. 22. – P. 731-736.
6. Peyron JG. A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1993. – Vol. 1. – P. 85-87.
7. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo controlled trial. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1993. – Vol. 1. – P. 97-103.
8. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 2203-2212.
9. Mazzucco D, McKinley G, Scott RD, Spector M. Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. // *J Orthop Res.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1157-1163.
10. Schieb F. Intraartikuldrinjizierte Hyaluronsdurebei Arthropathien. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 6. – P. 338-340.
11. Foti C, Cisari C, Carda S, Giordan N, Rocco A, Frizziero A, Della Bella G. A prospective observational study of the clinical efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (MW 1500-2000 kDa; Hyalubrix) in synovial joints with osteoarthritis. // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2011. – Vol. 47. – P. 1-9.
12. Ingegnoli F, Soldi A, Meroni PL. Power Doppler sonography and clinical monitoring for hyaluronic acid treatment of rhizarthrosis: a pilot study. // *J Hand Microsurg.* – 2011. – Vol. 3. – P. 51-54.
13. Smiderle C, Scapin M, Baldo M, Ronconi L, Marcolin G, Villaminar R. Gait analysis of changes in clinical and biomechanical parameters in osteoarthritis knee patients after intraarticular infiltration with high molecular weight hyaluronan. // *Eur Med Phys.* – 2007. – Vol. 43. – P. 1-3.
14. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1997. – Vol. 5. – P. 153-160.
15. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. // *ClinExpRheumatol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 441-449.
16. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? // *Semin Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 32. – P. 10-37.
17. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. // *Rheumatol Int.* – 1987. – Vol. 7. – P. 113-122.
18. Allen E, Krohn K. Adverse reactions to hylan G-F 20. // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 6.
19. Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: Onset of effusions without crystal. // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 518-520.
20. Martens PB. Bilateral symmetric inflammatory reaction to hylan G-F 20 injection. // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 978-979.
21. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Stifano M, Staffieri A, Marioni G. Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients. // *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial J.* – 2009. – Vol. 11. – P. 60-65.
22. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* – 2007. – Vol. 103. – P. e14-e22
23. Tagliafico A, Serafini G, Sconfienza LM, Lacelli F, Perrone N, Succio G, Maritnoli C. Ultrasound-guided viscosupplementation of subacromial space in elderly patients with cuff tear arthropathy using a high weight hyaluronic acid: prospective open-label non-randomized trial. // *EurRadiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 182-187.
24. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R,

- Friedland J, Daley M, Altman R. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized controlled trial. // J Bone Joint Surg Am. – 2008. – Vol. 90. – P. 970-979.
25. Migliore A, Martin LSM, Alimonti A, Valente C, Tormenta S. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. // OsteoArthritis and Cartilage. – 2003. – Vol. 11. – P. 305-306
26. Qvistgaard E, Christensen M, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized train of hyaluronic acid, corticosteroids, and isotonic saline. // OsteoArthritis and Cartilage. – 2003. – Vol. 14. – P. 163-170
27. Sun SF, Shu CW, Sun H, Chou YJ, Li HJ, Wang JL. The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function and balance in patients with unilateral ankle arthritis. // J Bone Joint Sur Am. – 2011. – Vol. 93. – P. 1720-1726.
28. Cohen M, Altman R, Hollstrom R, Hollstrom C, Sun C, Gipson B. Safety and efficacy of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in a randomized, double-blind study for osteoarthritis of the ankle. // Foot & Ankle International. – 2008. – Vol 29. – № 7. – P. 657-663.
29. Frizziero A, Maffulli N, Masiero S, Frizziero L. Six-month pain relief and function recovero after intra-articular injections with hyaluronic acid (mw 500-730 KDa) in trapeziometacarpal osteoarthritis. // Muscles, Ligaments and Tendons Journal. – 2014. Vol 4(2). – P. 256-261.
30. Schumacher R, Meador R, Sieck M, Mohammed Y. Pilot investigation of hyaluronate injections for first metacarpal-carpal (MC-C) osteoarthritis. // Journal of Clinical Rheumatology. – 2004. – Vol 10. – № 2. – P. 59-62.
31. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol. 13. – P. 216-224.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**М.А.Королев, Н.Е.Банщикова, А.В.Шевченко,
Е.А.Летягина, В.О.Омельченко, В.И.Коненков**

ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии»,
г.Новосибирск, Российская Федерация

Для разработки критериев прогноза различных вариантов тяжести течения ревматоидного артрита (РА) у пациентов, страдающих РА, был проведен анализ однонуклеотидного полиморфизма определенных промоторных регионов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A). Был определен ряд аллельных вариантов гена VEGF-A связанных с высоким уровнем продукции высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина 1β (ИЛ1β).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, VEGF-A, однонуклеотидный полиморфизм, продукция С-реактивного белка (вчСРБ), ИЛ1β, ИЛ6.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание, характерными проявлениями которого являются: формирование необратимых деформаций суставов вследствие потери артикулярного хряща, прогрессирующая костная деструкция, ранняя инвалидизация.

Доминирующий в синовиальной оболочке больных РА паттерн провоспалительных цитокинов обеспечивает реализацию и других сценари-

ев хронического ревматоидного синовита, в том числе новообразование сосудов (неоангиогенез), ведущим медиатором которого является фактора роста сосудистого эндотелия. Молекулярные механизмы участия VEGF в патологическом ангиогенезе РА до настоящего времени не до конца выяснены. Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор. Обсуждается корреляция уров-