

РОЛЬ АРТРОФООНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

*В.И. Мазуров, В.В. Рассохин
Кафедра терапии №1 им. Э.Э.Эйхвальда
ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава*

Резюме

Цель. Изучить влияние артрофоона на клинико-лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 119 больных (РА) (97 жен., 22 муж.), 104 — с серопозитивным вариантом заболевания. Ср. возраст больных — $52,3 \pm 11,2$ лет, ср. длительность заболевания — $6,87 \pm 5,89$ лет. У больных имелась 1-3 степень активности заболевания, рентгенологическая картина поражения суставов у большинства пациентов соответствовала II-III стадиям РА.

Больным проводились общепринятые клинические и лабораторные обследования до, через 1, 3, 6 и 12 мес лечения. Проводилось также количественное определение сывороточных цитокинов с использованием метода биочиповой технологии Компании Randox Laboratories Ltd (Великобритания).

Все пациенты во время исследования получали стандартную терапию базисными противовоспалительными и нестероидными противовоспалительными препаратами (БПВП), (НПВП). Из НПВП применялись: диклофенак в дозе не менее 100 мг/сут — 54 больных, нимесулид в дозе 200 мг/сут — 37 больных, препараты разных групп — 28 больных.

Больные были разделены на 2 группы: в I группе (91 чел.) наряду с БПВП назначался артрофоон 8 таб/сут в течение 12 мес, во II группе (28 чел.) только БПВП.

Результаты. При введении в схему стандартного лечения РА препарата Артрофоон выявлено на фоне положительной клинической динамики достоверное снижение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1 β через 3, 6 и 12 мес лечения; нарастание уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) к 6 мес и снижение эпидермального фактора роста (ЭФР) к 12 мес лечения по сравнению с контрольной группой (стандартное лечение РА). Данные изменения сопровождались снижением лабораторных (СОЭ, СРБ) и клинических показателей активности заболевания (ВАШ, индекс Ричи, утренняя скованность). Побочные эффекты в основной группе больных отсутствовали.

Заключение. Артрофоон оказывал позитивное влияние на основные клинико-лабораторные и иммунологические показатели у больных РА, максимальный эффект достигался при его приеме в течение 6 мес. На фоне приема артрофоона часть больных снизили дозу НПВП. Препарат хорошо переносился и был безопасен при 12-мес курсовом применении. Артрофоон может применяться совместно с другими средствами, используемыми при лечении РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артрофоон, цитокины, ФНО- α

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита [11]. РА является наиболее частым аутоиммунным воспалительным

заболеванием суставов, распространенность которого в популяции составляет 0,6-1,6%. РА приводит к стойкому нарушению функции суставов, снижению качества жизни и к инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Экономические потери от РА сопоставимы с обусловленными ишемической болезнью сердца.

Хроническое воспаление при РА сопровождается гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)-1, (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли ФНО- α и недостатком синтеза

растворимых антагонистов ИЛ-1 и других биологически активных веществ, обладающих противовоспалительной активностью [10]. Большинство авторов считают, что длительно сохраняющаяся повышенная продукция цитокинов и медиаторов воспаления становится основным фактором трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней фазе болезни, в хроническое — с развитием паннуса и деструкцией суставов [5].

ФНО- α придается особое значение в патогенезе РА [7]. Он является ключевым провоспалительным цитокином, способствующим развитию иммуновоспалительного процесса, формированию костной деструкции суставов и др. Его участие в этих процессах осуществляется, прежде всего, через индукцию апоптоза, экспрессию других провоспалительных цитокинов и активацию молекул адгезии (Е-селектина, межклеточных молекул адгезии, лейкоцитарного фактора адгезии и др.). ФНО- α усиливает пролиферацию фибробластов и продукцию простагландина Е2, приводя к дальнейшей инфильтрации синовиальной оболочки и развитию васкулита, усиливает продукцию металлопротеиназ, разрушающих хрящевую ткань [5].

Основная цель лечения больных РА — достижение и поддержание клинико-лабораторной ремиссии, а значит, замедление прогрессирования заболевания. Лечение включает купирование воспалительного и болевого синдромов (“актуальная” терапия), воздействие на патогенетические механизмы (“базисная” терапия), комплекс реабилитационных мероприятий.

Важное место в медикаментозной терапии РА занимают противовоспалительные средства: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК), длительное применение которых приводит к целому ряду побочных эффектов. Наиболее частыми и опасными являются НПВП-гастропатии. В связи с этим возникает потребность в новых лекарственных средствах, не уступающих по своей противовоспалительной активности НПВП, но лишенных их побочных действий [6].

Традиционно используемые БПВП, являющиеся химически гетерогенной группой лекарственных препаратов, в ряде случаев недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах. При их применении нередко возникают побочные реакции, ограничивающие возможность их использования.

Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику препаратов, объединенных общим термином — биологические агенты, оказывающих избирательное ингибирующее действие на синтез “провоспалительных” медиаторов воспаления. В настоящее время при лечении РА использу-

ют 3 группы антицитокиновых препаратов: химерные (человечески-мышинные) моноклональные антитела к ФНО- α — инфликсимаб (ремикейд), рекомбинантный растворимый анти — ФНО- α рецептор — этанерцепт и рекомбинантный растворимый антагонист ИЛ-1 β — анакинра. Целый ряд исследований подтверждает высокую противовоспалительную активность этих препаратов при РА, что обосновывает целесообразность применения данного класса препаратов в клинической практике [10]. Однако им свойственно развитие нежелательных явлений и осложнений.

Все изложенное выше свидетельствует о целесообразности дальнейшего поиска эффективных и безопасных лекарственных средств, обеспечивающих стойкий контроль над ревматоидным воспалением при минимальных побочных воздействиях на организм.

С конца 1980-х гг. активно разрабатывается концепция использования малых доз антител к ряду белков (S-100, ФНО- α , γ -интерферону, эндотелиальной NO-синтазе), а также к гаптенным субстанциям, таким как алкоголь и морфин [18,19]. В частности, допускается, что малые и сверхмалые дозы афинно очищенных антител могут запускать механизмы неспецифической сопротивляемости организма, что проявляется повышением клеточного и гуморального иммунитета (анаферон, артрофоон), антидепрессивным и эмоционально регулирующим действием (пропротен-100, тенотен) и другие препараты [17]. Учитывая эту идеологию, были созданы, экспериментально изучены и рекомендованы к практическому применению препараты пропротен-100 и тенотен (афинно очищенные антитела к белку S-100), артрофоон (антитела к ФНО- α), анаферон (антитела к γ -интерферону), импаза (антитела к эндотелиальной NO-синтазе) и другие. Все они нашли свое место в клинической практике и заняли определенную нишу на фармацевтическом рынке.

В многочисленных исследованиях 90-х годов XX века было показано, что низкие концентрации специфических антител обладают способностью не только взаимодействовать со специфическими антигенами, но и влиять на цитокиновое звено регуляции иммунитета, что послужило поводом к включению их в группу иммунорегулирующих фармакологических средств.

С 2004 г. на фармацевтическом рынке России появился препарат Артрофоон, который позиционирован как антиревматоидное и противовоспалительное средство, применяемое при разнообразных заболеваниях суставов. Артрофоон содержит афинно очищенные антитела к ФНО- α в высоких разведениях: С12 С30 С200. Согласно данным О.И.Эпштейн и соавт., антитела в высоких разведениях обладают модифицирующими свойствами по отношению к антигену, они регулируют активность

соответствующих антигенов, являющихся, в свою очередь, биологически активными веществами [19,20].

Вместе с тем необходимо было продолжить исследования, направленные на изучение влияния артрофоона на иммунологические процессы при РА, определить основные механизмы его действия, а также уточнить возможные побочные эффекты при длительном приеме препарата.

Цель работы — изучение влияния артрофоона на ряд клинико-лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование были включены 119 больных РА (97 жен., 22 муж.), 104 из них — с серопозитивным вариантом заболевания. Диагноз РА был установлен на основании общепринятых критериев (критерии Американской ревматологической ассоциации для диагностики РА). Средний возраст — составил $52,3 \pm 11,2$ лет, длительность заболевания — от 4 мес до 22 лет, в среднем — $6,87 \pm 5,89$ лет. У больных имелась 1–3 степень активности заболевания, рентгенологическая картина поражения суставов соответствовала у большинства пациентов II–III стадии РА.

Обследование проводилось до назначения препарата, через 1, 3, 6 и 12 мес лечения. Из клинических показателей оценивались продолжительность утренней скованности, боль по ВАШ, индексы Ли (оценка функционального состояния суставов в баллах) и Ричи (боль/припухлость в баллах), активность заболевания, оцениваемая пациентом и врачом по ВАШ, DAS28. Наряду с общеклиническими методами исследования, проводилось определение иммунологических показателей — ревматоидного фактора, СРБ, сиаловых кислот, ЦИК, иммуноглобулинов А, М, G, субпопуляций лимфоцитов, несущих маркеры CD3+, CD4+, CD8+, CD4/CD8, CD19, а также уровень целого ряда цитокинов (табл. 1). Иммунологические исследования были выполнены с использованием метода биочиповой технологии Компании Randox Laboratories Ltd (Великобритания).

Пациенты получали БПВП: метотрексат — 90 чел., лефлуномид — 13, делагил — 5, сульфасалазин — 6, азатиоприн — 5 чел. Из НПВП чаще использовались: диклофенак в дозе не менее 100 мг/сут (54 больных), нимесулид в дозе 200 мг/сут (37 больных), препараты других групп получали 28 больных.

Обследованные были разделены на 2 группы: в I группу (91 чел.) вошли больные, получающие БПВП, НПВП и артрофоон, во II группу (28 чел.) — только БПВП и НПВП. Группы больных были сопоставимы возрасту, полу, длительности и стадии заболевания.

Артрофоон больные принимали в дозе 8 табл / сут в течение 6–12 мес

Таблица 1
ИЗУЧАЕМЫЕ ЦИТОКИНЫ И РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ (ПГ/МЛ)

Интерлейкин-1 альфа (ИЛ-1α)	Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР)
Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β)	Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α)
Интерлейкин-2 (ИЛ-2)	Интерферон-гамма (ИФН-γ)
Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	Эпидермальный фактор роста (ЭФР)
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	Моноцитарный хемотактический протеин-1 (МХП-1)
Интерлейкин-8 (ИЛ-8)	
Интерлейкин-10 (ИЛ-10)	
Интерлейкин-12 (ИЛ-12)	

Безопасность оценивалась по мере возникновения побочных эффектов в период приема препарата.

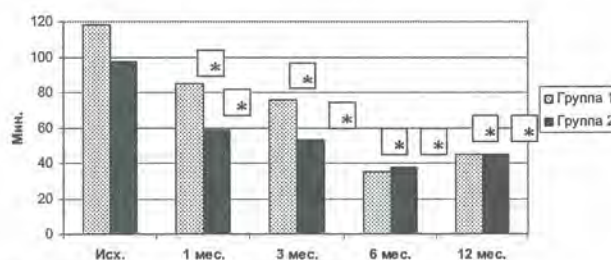
Статистический анализ проводился при помощи пакета Statistica (StatSoft, USA).

Результаты

Терапия артрофооном была оценена у 89 из 91 больных РА. Двое пациентов выбыли из исследования в связи с обострением бронхиальной астмы (1 больная), артериальной гипертензии (1 больная), что, по мнению исследователей, не было связано с приемом исследуемого препарата.

В обеих группах уже через 1 мес терапии отмечено уменьшение длительности утренней скованности, эта динамика имела статистически достоверные отличия по сравнению с исходными данными, которые сохранялись и через 12 мес терапии (рис. 1).

Рисунок 1
ДИНАМИКА УТРЕННЕЙ СКОВАННОСТИ (УС) У БОЛЬНЫХ РА



Примечание: * - $p < 0,05$ от исходных показателей.

При оценке интенсивности боли по ВАШ и индекса Ричи (ИР) также выявлено достоверное уменьшение этого показателя в обеих группах уже к первому месяцу лечения. Максимальный эффект снижения боли отмечался к 6 мес терапии. При этом в I группе к 6 и 12 мес лечения артрофооном снижение показателей ВАШ и ИР сохраняло стабильные

статистически значимые отличия от исходных. В группе сравнения степень изменения изучаемых показателей оказалась меньшей, а к 12 мес было отмечено нарастание интенсивности болей в суставах по оценкам как пациентом, так и врачом (рис. 2). Исследование ИР показало не только достоверность различий с исходными показателями с 1 по 12 мес лечения, но и выявился достоверно более выраженный сдвиг этого показателя в I группе по сравнению со II группой.

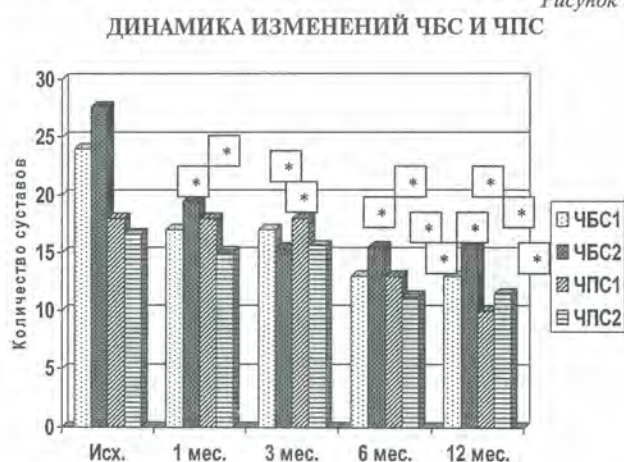
Рисунок 2



Примечание: * - $p < 0,05$ от исходных показателей.
+ - $p < 0,05$ достоверность между группами I и II
ВАШ — визуально-аналоговая шкала
ИР — индекс Ричи

При оценке таких клинических показателей, как число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС), отмечена более существенная положительная динамика в I группе к 6 и 12 мес лечения артрофооном (рис. 3).

Рисунок 3



Примечание: * - $p < 0,05$ от исходных показателей.

Таким образом, включение артрофоона в комплексное лечение позволило более эффективно влиять на некоторые клинические показатели, характеризующие интенсивность воспалительного процесса в суставах у больных РА.

Наряду с положительной динамикой клинических показателей в процессе лечения наблюдалось улучшение некоторых лабораторных и иммунологических параметров. В целом в обеих группах лабораторные показатели активности воспалительного процесса стали изменяться уже на 5-7 сутки (СОЭ, фибриноген). Статистически значимое снижение СОЭ выявилось через 1 мес терапии в обеих группах и сохранялось на протяжении всего исследования. Обращает на себя внимание достоверное снижение СРБ в I группе уже к 1 мес наблюдения, которое сохранялось на протяжении всего исследования, в то время как во II группе достоверность различий выявлялась только к 12 мес лечения.

Уровни ЦИК, сиаловых кислот, фибриногена и количества тромбоцитов имели тенденцию к снижению (табл. 2).

Таблица 2

**ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧАЮЩИХ АРТРОФООН**

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Нв, г/л	118 ±16,2	129 ±20,4	120 ±8,28	124 ±11,7
Тромбоциты, х10 ⁹ /л	315,0 ±96	320,0 ±76	293,2 ±80,43	297,06 ±80,17
ЦИК	103 ±58,9	100,9 ±70,19	135,8 ±93,6	52,38 ±20,06
Сиаловые кислоты	2,59 ±0,52	2,38 ±0,29	2,34 ±0,27	2,42 ±0,41
Фибриноген, г/л	4,35 ±1,03	3,91 ±0,68	4,27 ±0,94	3,96 ±0,76

При изучении динамики основных провоспалительных цитокинов у больных РА были получены следующие данные. При изначально одинаково высоких показателях ФНО-α в обеих группах уже через 3 мес лечения в I группе было отмечено статистически достоверное снижение уровня этого цитокина, продолжавшееся вплоть до 12 мес ($p < 0,05$). В группе сравнения отмечалось лишь незначительное снижение уровня ФНО-α в течение всего периода наблюдения.

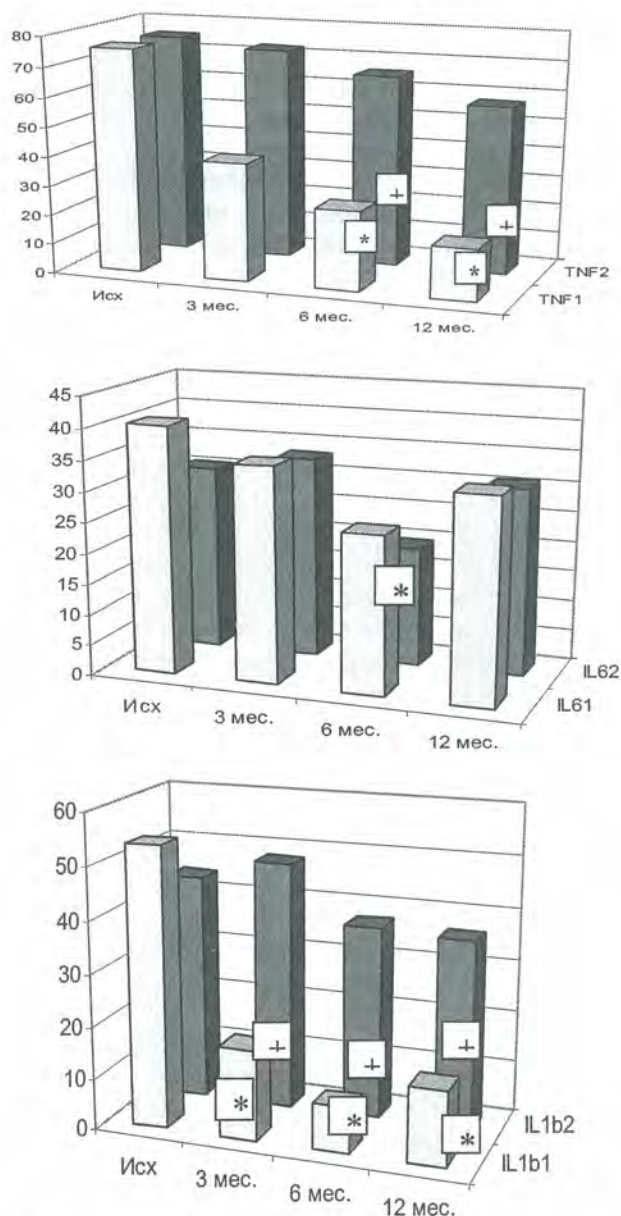
Другая закономерность была отмечена при изучении динамики ИЛ. В I группе уровень ИЛ-1β достоверно снижался к 6 и 12 мес, причем статистически значимое снижение ИЛ-1β выявлялось уже к 3 мес. Достоверные различия выявлялись в I группе не только по отношению к исходным данным, но и показателям II группы в те же сроки лечения. Значимые различия ИЛ-1β определялись в I группе лишь к 6 мес исследования. Во II группе изменения уровня ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 носили несистемный характер, что затрудняло их оценку (рис. 4).

Полученные результаты могут свидетельствовать о способности артрофоона снижать продукцию ФНО-α, ИЛ-1β у больных РА.

Также было оценено содержание интерлейкинов, относящихся к противовоспалительным — ИЛ-

Рисунок 4

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 (ПГ/МЛ) У БОЛЬНЫХ РА



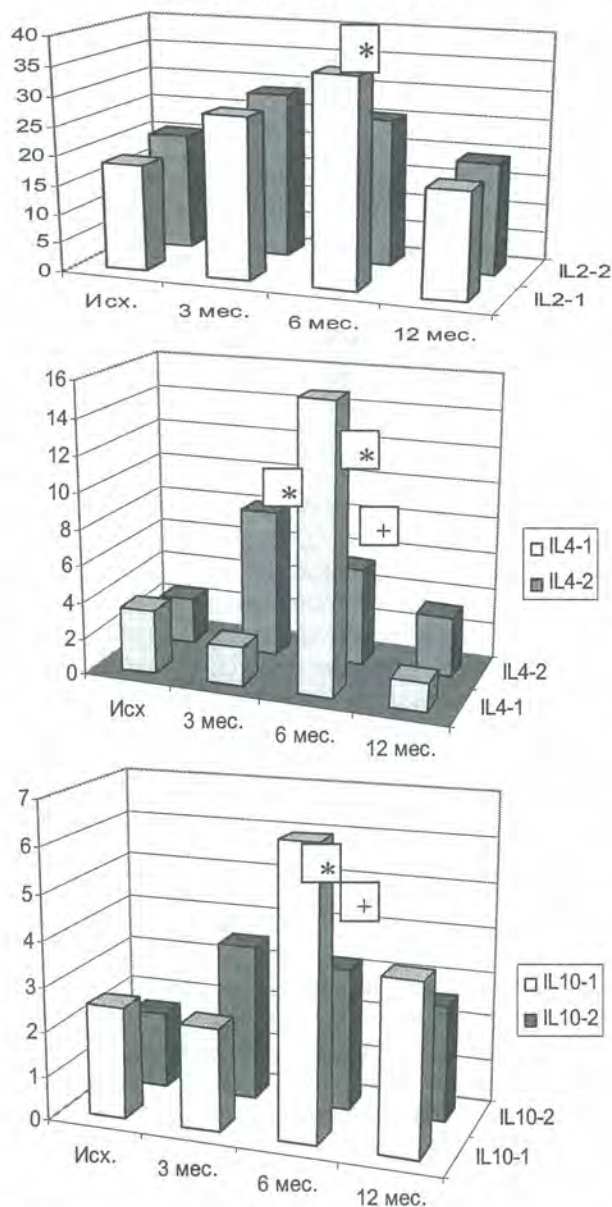
Примечание: * – $p < 0,05$ от исходных показателей.
+ – $p < 0,05$ достоверность между группами I и II

4, ИЛ-10. В обеих группах до начала терапии определялись низкие уровни данных цитокинов. К 6 мес лечения было отмечено значительное нарастание содержания ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в I группе по отношению к исходным показателям, а ИЛ-4 и ИЛ-10 и по отношению к показателям II группы в те же сроки лечения ($p < 0,05$) (рис. 5).

При исследовании изменений уровня монокитарного хемотаксического протеина-1 (МСР-1) достоверной разницы в их динамике между группами обнаружено не было. Отмечалось некоторое его увеличение к 3 и 6 мес с последующим плавным снижением уровня к 12 мес лечения. В I группе тенденция к снижению уровня МСР-1 к 12 мес тера-

Рисунок 5

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ-2,10 (ПГ/МЛ) У БОЛЬНЫХ РА



Примечание: * – $p < 0,05$ от исходных показателей.
+ – $p < 0,05$ достоверность между группами I и II

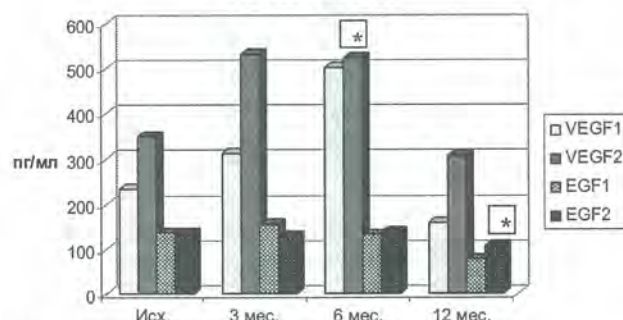
пии была несколько более выраженной ($p \geq 0,05$), что требует уточнения способности артрофоона влиять на провоспалительные хемокины.

Важным фактором поддержания хронического воспаления в синовиальной оболочке суставов является высокий уровень факторов роста в плазме крови, к которым относятся VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и эпидермальный фактор роста (ЭФР) [8]. При изучении этих ростовых факторов было выявлено, что в I группе уровень СЭФР заметно вырос к 3 мес и статистически достоверно – к 6 мес лечения; затем было отмечено его снижение к 12 мес по сравнению с исходными данными. Достоверное снижение концентрации ЭФР было отмечено только к 12 мес

лечения артрофооном. Изменения во 2 группе не были значительными и отличались от наблюдаемых в 1 группе (рис.6).

Рисунок 6

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ФАКТОРОВ РОСТА У БОЛЬНЫХ РА



Примечание: * — $p < 0,05$ от исходных показателей.

Через 1 мес лечения только 66,25% пациентов, получавших артрофоон, сообщили о необходимости систематического применения НПВП, через 3 мес лечения количество таких пациентов составило уже 54,8%. Через 6 мес лечения только 40% больных нуждались в приеме НПВП. Одновременно с этим отмечено что, через 1 мес лечения суточная доза принимаемых НПВП в группе снизилась до $60 \pm 34\%$, через 3 мес — до $43 \pm 19\%$, а через 6 мес — $32 \pm 22\%$ от исходной.

В I группе общее действие артрофоона оценили 49 пациентов, из них как «отличное» — 9 (18,4%) чел., как «хорошее» — 21 (42,8%), 12 (24,5%) — как «удовлетворительное», 7 (14,3%) — не отметили эффекта.

У наблюдаемых нами больных не было отмечено ни одного случая обострения заболевания на фоне приема препарата, описанного в ряде литературных источников.

У всех больных переносимость артрофоона была хорошая, не было отмечено ни одного клинического и лабораторного признака нефро- и или гепатотоксичности препарата. Препарат не влиял на основные биохимические показатели у обследованных больных (табл. 3).

Таблица 3

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОФООНОМ

Показатель	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Na, ммоль/л	141,4 $\pm$ 7,9	143,5 $\pm$ 6,3	140,8 $\pm$ 8,8
K, ммоль/л	4,1 $\pm$ 0,84	4,66 $\pm$ 0,72	4,28 $\pm$ 1,0
АлАт	0,34 $\pm$ 0,07	0,45 $\pm$ 0,06	0,39 $\pm$ 0,14
Глюкоза, ммоль/л	4,77 $\pm$ 0,49	4,86 $\pm$ 0,63	4,5 $\pm$ 0,84
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 $\pm$ 1,12	5,4 $\pm$ 0,84	6,1 $\pm$ 1,21
ЛПВП, ммоль/л	1,46 $\pm$ 0,1	1,38 $\pm$ 0,12	1,42 $\pm$ 0,13
Мочевая кислота, ммоль/л	289,5 $\pm$ 26,5	313,4 $\pm$ 14,3	310 $\pm$ 12,8
Креатинин, ммоль/л	72,9 $\pm$ 10,51	80,5 $\pm$ 0,92	75,9 $\pm$ 1,8

Тем не менее в процессе проведения данного исследования у одной пациентки, страдающей бронхиальной астмой, развился бронхоспастический синдром на фоне приема артрофоона, что потребовало отмены препарата. В другом случае было отмечено повышение артериального давления у больной, страдавшей гипертонической болезнью, что явилось причиной отказа пациенткой от дальнейшего приема артрофоона. У 3 пациентов наблюдалось незначительное и кратковременное (3 суток) усиление болевого синдрома в пораженных суставах к концу первой недели лечения, не потребовавшее изменения схемы лечения.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы о влиянии артрофоона на основные клинко-лабораторные показатели у больных РА:

■ На фоне приема артрофоона наблюдалось снижение ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ФНО α) через 3 месяца, увеличение уровней ИЛ10 и ИЛ-4 к 6 месяцу. На фоне комплексной терапии в сочетании с артрофооном отмечено изменение продукции ЭФР и СЭФР к 12 месяцу, свидетельствующее о снижении эндотелиальной дисфункции;

■ Комплексная терапия с применением артрофоона способствовала снижению активности иммуновоспалительного процесса, что подтверждается достоверным уменьшением показателей СРБ и СОЭ с 1 месяца лечения, сопровождающееся уменьшением болевого синдрома, показателей общей интенсивности боли, длительности утренней скованности, суставного счета, суставного индекса Ричи;

■ Максимальный эффект препарата достигался при его непрерывном и длительном приеме в течение не менее 6 месяцев;

■ Препарат Артрофоон хорошо переносился и был безопасен при 12-месячном курсовом применении;

■ Артрофоон может назначаться совместно с другими средствами лечения РА, его использование позволяет сократить потребность в применении НПВП на 50% и более.

■ На фоне лечения артрофооном удается снизить дозу НПВП и, следовательно, уменьшить риск развития НПВП-гастропатий.

Таким образом, нами проведено изучение влияния артрофоона на иммунологические и клинические показатели у больных РА, на основании которого можно заключить, что артрофоон усиливает анальгетический и противовоспалительный эффекты традиционной терапии РА. Возможное антицитокиновое действие препарата требует подтверждения в двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Аутоантитела — регуляторы биохимических и физиологических процессов в здоровом организме, место в филогенезе и среди других эндогенных регуляторов Жур. эволюц. биохим. и физиол., 1997, 33, 2, 228-233.
2. Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И. и др. Долговременное действие пептидных регуляторов: отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3 Мед. акад. журн., 2004, 4, 1, 4-13.
3. Дугина Ю.Л., Мартюшев-Поклад А.В., Черевкова Е.В. и др. Влияние Артрофоона на цитокиновый статус больных ревматоидным артритом. Russ. J. Immunology, 2004, 9, suppl. 1, 240.
4. Петров В.И., Бабаева А.Р., Котельникова М.П., Черевкова Е.В Клиническая эффективность и безопасность применения препарата артрофоон при лечении ревматоидного артрита. Медико-фармацевтический форум, М., 2003, 75-76.
5. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. СПб., ООО «Издательство Фолиант».2005.
6. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб; Мед. Масс Медиа», 2000 г.
7. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Артрофоон в лечении ревматоидного артрита и остеоартроза. Методич. рекомендации. СПб., ООО «Издательство ВМА», 2005.
8. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2005, 1, 57-60.
9. Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Черевкова Е.В., и др. Механизмы действия Артрофоона при иммунном воспалении: данные экспериментального и клинического исследований. Матер. VIII Всеросс. науч. форума, Санкт-Петербург, 2004, 457.
10. Насонов Е.Л. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа в ревматологии: новые факты и идеи. РМЖ, 2004, 12, 20 (220), 1123.
11. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. М., «Медицина», 1997, 257-304.
12. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., и др. Оценка клинической эффективности артрофоона в лечении больных ревматоидным артритом. Тез. докла. XI Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство», М., 2004, 292-293.
13. Петров В. И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Оценка эффективности препарата антител к фактору некроза опухоли-а в лечении больных ревматоидным артритом. Матер. 61-й итог науч. конф. студентов и молодых ученых ВолГМУ, 2003, 111-112.
14. Качанова М.В., Черевкова Е.В., Эпштейн О.И. и др. Применение гомеопатического препарата Артрофоон в лечении больных ревматоидным артритом. Тез. докл. VIII Международ. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения», Миккеле, 2004, 368-371.
15. Мартюшев А.В., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., и др. Противовоспалительный и анальгетический эффекты сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли альфа. Тез. докл. III Международного симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз», М, 2002, 257.
16. Петров В. И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли-а (препарат «АРТРОФООН»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом. Бюлл. эксперимент. биол. и мед., 2003, приложение 1, 72-76.
17. Шабанов П.Д., Базиленко И.Б. Пропротен-100 в комплексном лечении алкоголизма Психофармакол. биол. наркол., 2004, 4, 1, 626-635.
18. Штарк М.Б., Эпштейн О.И., Комаров Е.В. Сверхмалые дозы антител к нейроспецифическим веществам — новый класс психотропных препаратов Пропротен-100: Сб. статей. М.; МГУС, 2002, 124-127.
19. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., Изд. РАМН, 2005.
20. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Эффективность нового противоревматического препарата Артрофоон в лечении воспалительных заболеваний суставов. Матер. 4ой международ. конф. «Клинические исследования лекарственных средств», М., 2004, 174-175.
21. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Эффективность препарата Артрофоон при лечении ревматоидного артрита. Юбилейн., сбор. матер. II нац. научно-мед. конгресса, Ереван, 2003, 106.
22. Петров В.И., Бабаева А.Р., Дугина Ю.Л. и др. An open-label, comparative trial of artrofoon and diclofenac in rheumatoid arthritis: clinical efficacy and effect on serum cytokines. Abstr. Ann. European Cong. of Rheumatol., Berlin, 2004, 254.
23. Мартюшев-Поклад А.В., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Artrofoon (oral ultra-low doses of anti-TNFa) in rheumatoid arthritis: primary clinical findings. The Abstra. of 6-th World Congress on Inflammation, Vancouver, 2003, 159.
24. Дугина Ю.Л., Петров В.И., Бабаева А.Р. и др. Artrofoon, oral ultra low doses of antibodies to TNF- (in rheumatoid arthritis). Abstr. the 8th World Confer. on Clin. Pharmacol. and Therap., Australia, 2004, 66.

Поступила 10.09.07

*Abstract**V.I. Masurov, V.V. Rassohin***Role of artrofoon in complex treatment of rheumatoid arthritis**

Objective. To study influence of artrofoon on clinicolaboratory measures in pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 119 RA pts (97 female, 22 male) were included. 104 of them were seropositive. Mean age was $52,3 \pm 11,2$ years, mean disease duration – $6,87 \pm 5,89$ years. Disease activity level varied from 1 to 3 stage. Most pts had II or III radiological stage of RA. Usual clinical and laboratory examination of pts was performed at baseline and then after 1, 3, 6 and 12 months of treatment. Quantitative examination of serum cytokines was done using biochip technology method of Randox Laboratories Ltd (Great Britain). During the study all pts received standard treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The following NSAIDs were used: diclofenac in 54 pts (not more than 100 mg/day), nimesulid 200 mg/day in 37 pts, other NSAIDs – in 28 pts. The pts were divided into 2 groups. 91 pts of group 1 received artrofoon besides standard treatment. 28 pts of group 2 received only standard treatment.

Results. Administration of artrofoon was accompanied by significant decrease of tumor necrosis factor α and interleukin (IL)1 β levels after 3, 6 and 12 months of treatment, increase of IL4, IL10 and vascular endothelial growth factor to 6th month, decrease of epidermal growth factor to 12th month of treatment in comparison with control. These changes were accompanied by decrease of laboratory (ESR, CRP) and clinical measures of disease activity (VAS, Ritchie index, morning stiffness). Adverse events were absent in the main group of pts.

Conclusion. Artrofoon exerted positive influence on the main clinicolaboratory and immunologic measures in pts with RA. Maximal effect was reached after 6 months of treatment. A part of pts decreased NSAID dose during treatment with artrofoon. The drug was well tolerated and safe during 12 months of treatment. Artrofoon can be administered with other drugs used in the treatment of RA.

Key words: *rheumatoid arthritis, artrofoon, cytokines, tumor necrosis factor α .*