

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит. Клиническая ревматология. Под ред. В.И. Мазурова. СПб: Фолиант, 2005;87–140.
3. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Рациональная терапия ревматоидного артрита. М.: Миклош, 2010;224 с.
4. Диффузные болезни соединительной ткани: Руководство для врачей. Под ред. проф. В.И. Мазурова. СПб.: СпецЛит, 2009;192 с.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и др. Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита. Науч.-практич. ревматол 2007;4:60–5.
6. Östör A.-J.K. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008;27:1343–53.
7. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effect of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2005;353:1114–23.
8. Schiff M., Keiserman M., Coddling C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008;67:1096–103.
9. Schiff M., Pritchard C. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2009;68:1708–14.
10. Genovese M.C., Schiff M., Luggen M. et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy Ann Rheum Dis 2008;67:547–54.

Поступила 12.10.2011

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов
Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ОМЕГА-3-ПОЛИНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПРИ РАННЕМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев dekar@inbox.ru

Цель — изучение влияния препарата омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) у больных ранним недифференцированным периферическим артритом (НПА) на развитие ревматоидного артрита (РА), индукцию ремиссии, назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), иммунологические проявления болезни в течение 12-недельного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 40 больных НПА с длительностью симптоматики менее 12 мес, которые получали в течение 12 нед нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и омега-3-ПНЖК (Витрум Кардио Омега-3) по 1 капсуле 2 раза в день. Контрольную группу составили 20 больных НПА, получавших терапию НПВП в течение 3 мес. Группы не различались достоверно ($p > 0,05$) по возрасту ($42,98 \pm 10,81$ и $48,25 \pm 13,92$ года), длительности симптоматики ($6,73 \pm 2,81$ и $5,95 \pm 2,54$ мес), числу позитивных по ревматоидному фактору [14 (35%) и 7 (35%)] и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду [9 (22,5%) и 7 (35%)] больных, длительности утренней скованности ($35,6 \pm 25,82$ и $37,0 \pm 19,15$ мин), числу припухших ($3,08 \pm 1,39$ и $3,30 \pm 1,21$) и болезненных ($3,63 \pm 1,63$ и $3,85 \pm 1,69$) суставов, DAS 28 ($4,21 \pm 0,65$ и $4,35 \pm 0,63$).

Результаты. Назначение омега-3-ПНЖК не повлияло достоверно на частоту развития РА, а также назначения БПВП. Клиническая ремиссия и низкая активность по DAS 28 наблюдались значительно чаще у больных основной группы, но статистической значимости не достигнуто. У 22 (55%) пациентов в основной группе и 4 (20%) — в контрольной была снижена доза НПВП, включая прием по требованию ($p = 0,013$). К 12-й неделе в основной группе достоверно снизились число болезненных суставов, длительность утренней скованности, СОЭ, DAS 28, уровень интерлейкина 6 ($p < 0,05$), в контрольной группе достоверных изменений не выявлено. Достоверных различий по частоте нежелательных явлений не было.

Заключение. Омега-3-ПНЖК способствуют контролю над активностью воспалительного процесса, проявляют определенные иммуномодулирующие свойства и позволяют оптимизировать прием НПВП у больных ранним НПА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, недифференцированный периферический артрит, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN EARLY UNDIFFERENTIATED PERIPHERAL ARTHRITIS

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, L.N. Denisov, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Dmitry Evgeniyevich Karateev dekar@inbox.ru

Objective: to study the effect of a drug of omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA) in patients with early undifferentiated peripheral arthritis (UPA) on the development of rheumatoid arthritis (RA), the induction of remission, the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), the immunological manifestations of the disease during a 12-week follow-up.

Subjects and methods. The study enrolled 40 patients with UPA and a symptom duration of less than 12 months, who took nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and omega-3 PUFA (Vitrum Cardio Omega-3) as one capsule twice daily for 12 weeks. A control group comprised 20 patients with UPA receiving therapy with NSAIDs for 3 months. The groups did not differ significantly ($p > 0.05$) in age (42.98 ± 10.81 and 48.25 ± 13.92 years), the duration of symptoms (6.73 ± 2.81 and 5.95 ± 2.54 months), the number of patients positive for rheumatoid factor [14 (35%) and 7 (35%)] and antibodies to cyclic citrullinated peptide [9 (22.5%) and 7 (35%)] patients, the duration of morning stiffness (35.6 ± 25.82 and 37.0 ± 19.15 min), the number of swollen (3.08 ± 1.39 and 3.30 ± 1.21) and tender (3.63 ± 1.63 and 3.85 ± 1.69) joints, and DAS 28 (4.21 ± 0.65 and 4.35 ± 0.63).

Results. The use of omega-3 PUFA did not affect significantly the incidence of RA and the use of DMARDs. Clinical remission and low DAS28 were considerably observed in the study group patients, but no statistical significance was achieved. The dose of NSAIDs, including on-demand drugs, was decreased in 22 (55%) and 4 (20%) patients in the study and control groups, respectively ($p = 0.013$). At 12 weeks, the study group showed significant reductions in the number of tender joints, the duration of morning stiffness, erythrocyte sedimentation rate, DAS 28, and interleukin 6 levels ($p < 0.05$); no significant changes were found in the control group. There were no significant differences in the frequency of undesirable events.

Conclusion. Omega-3 PUFAs contribute to the control of the activity of an inflammatory process, show some immunomodulatory properties, and can optimize the use of NSAIDs in patients with early UPA.

Key words: rheumatoid arthritis, undifferentiated peripheral arthritis, omge-3 polyunsaturated fatty acids

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное хроническое воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системного воспалительного поражения внутренних органов. РА поражает 0,5–2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте (35–55 лет). Для развернутой картины РА характерно прогрессирующее течение с формированием деформаций суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражений внутренних органов, инвалидизацией больных, сокращением продолжительности их жизни. Таким образом, РА имеет большое социальное значение, приводя к колоссальным экономическим потерям, приближающимся к таковым при ишемической болезни сердца [1]. Изучение РА в настоящее время вышло на уровень общемедицинской проблемы [2] и привлекает большое внимание ревматологов всего мира в связи с высокой актуальностью данного заболевания как в научно-практическом, так и в социальном плане. За последние годы на основании отечественных и зарубежных клинических наблюдений [3] определенно показано, что в течение первых 1–2 лет болезни при РА могут возникать необратимые структурные повреждения в суставах, и убедительно продемонстрировано, что изменить отдаленные исходы РА возможно только на самых первых этапах заболевания.

При этом хорошо известно, что РА может начинаться по типу нескольких клинических вариантов [4–7], наличие которых сказывается на дальнейшем прогрессировании заболевания по целому ряду причин, таких как сложность своевременной диагностики при некоторых вариантах начала, изначально разная активность болезни, наличие или отсутствие системных проявлений РА. Клиническая практика показывает, что как при «очень раннем», так и при «раннем» РА наблюдается ярко выраженная клиническая гетерогенность болезни. Большое количество вариантов начала РА затрудняет раннее точное установление диагноза. Наиболее сложна в диагностическом и прогностическом плане группа больных с так называемым недифференцированным артритом, или, как предложено называть его сейчас, недифференцированным периферическим артритом (НПА), т. е. с хроническим артритом, который не соответствует критериям диагноза [8–10]. Больные НПА требуют активного наблюдения и серьезного обследования [10]. НПА часто переходит в РА и, таким образом, фактически является в этом случае атипичным вариантом начала РА, хотя не исключено также развитие и других заболеваний. Важной задачей современной ревматологии признается изучение возможностей по предотвращению развития РА у больных НПА, поскольку на этом этапе развития хронического воспалительного заболевания могут быть задействованы не все его патогенетические механизмы, в связи с чем данное состояние потенциально обратимо. Эта задача является весьма непростой, поскольку даже мощное противовоспалительное воздействие, например высокой дозой глюкокортикоидов (ГК) в исследовании SAVE [11] или метотрексатом в исследовании PROMPT [12], давало весьма скромный эффект. При этом на практике у больных НПА постоянно возникает вопрос о наличии показаний к применению базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГК, поскольку большинство из этих пациентов не имеют точного диагноза при невысокой воспалительной активности. Одним из вариантов текущей практики ведения больных НПА является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Перспективным направлением в лечении данной категории больных НПА представляется применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК), которые обладают широкой гаммой биологических эффектов, и в частности противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Омега-3-ПНЖК конкурируют с арахидоновой кислотой за замещение молекулы ПНЖК в фосфолипидах клеточных мембран; а также как субстрат реакции с участием фермента циклооксигеназы, ингибируя продукцию эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов, индукторов воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов [13, 14]. Известно также, что метаболиты арахидоновой кислоты могут стимулировать выработку провоспалительных цитокинов. В связи с этим омега-3-ПНЖК являются одним из факторов, регулирующих их активность. Показано, что обогащение диеты с помощью омега-3-ПНЖК может приводить к снижению уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 1, 6, фактор некроза опухоли α (ФНО α) [15, 16]. Кроме того, омега-3-ПНЖК могут предотвращать денатурацию эндогенных белков, которую связывают с появлением протеинов и пептидов с антигенными свойствами [17]. Тем самым омега-3-ПНЖК способны влиять на процессы индукции аутоиммунных реакций.

Существует значительное количество экспериментальных исследований, демонстрирующих противовоспалительное и иммуномодулирующее действие омега-3-ПНЖК при РА [18]. Благодаря своим противовоспалительным свойствам и, в частности, способности снижать продукцию простагландинов препараты омега-3-ПНЖК применяются в качестве средств аддитивной терапии у больных РА. В последнем случае их употребление позволяет снизить дозы одновременно назначаемых НПВП, а также оказывает благоприятное воздействие на основную клиническую симптоматику (облегчает боли и уменьшает утреннюю скованность в суставах), что продемонстрировано в открытых и рандомизированных исследованиях [19–21]. Теоретические предпосылки и клинические наблюдения говорят о том, что противовоспалительные эффекты омега-3-ПНЖК потенциально могут снижать частоту воспалительных ревматических заболеваний, а также воспалительных заболеваний кишечника [22]. Практически важным и недостаточно исследованным является вопрос о возможности добиться клинической ремиссии и не допустить развитие РА у больных ранним НПА с помощью применения омега-3-ПНЖК. От других видов противовоспалительной терапии (НПВП, БПВП, ГК) омега-3-ПНЖК выгодно отличаются хорошей переносимостью, в том числе отсутствием гепато-, нефро- и миелотоксичности.

В Российской Федерации зарегистрирован препарат омега-3-ПНЖК Витрум Кардио Омега-3, одна капсула которого содержит этиловые эфиры омега-3-кислот, в том числе эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА) 300 мг, докозагексаеновой кислоты (DHA) 200 мг, D- α -токоферола (витамина Е) 2 мг. Препарат обладает антиатерогенным и кардиопротективным свойствами. Состав препарата позволяет также применять его в качестве аддитивной терапии при РА и других воспалительных ревматических заболеваниях.

Целью настоящего исследования было изучение влияния препарата омега-3-ПНЖК (Витрум Кардио Омега-3) у больных ранним НПА в отношении развития клинической картины РА, возможности индукции ремиссии, возникновения показаний к назначению БПВП, а также вли-

нения на иммунологические проявления болезни в течение 3-месячного (12 нед) периода наблюдения.

Схема проведения исследования: открытое 3-месячное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата омега-3-ПНЖК Витрум Кардио Омега-3 у больных ранним НПА было проведено в одном исследовательском центре (НИИР РАМН, Москва). Поскольку известно, что наличие воспалительных ревматических заболеваний является фактором риска развития атеросклеротического процесса, применение омега-3-ПНЖК осуществлялось в соответствии с официально зарегистрированными показаниями — для профилактики нарушений липидного обмена. При этом определялись потенциальные противовоспалительные иммуномодулирующие свойства препарата. Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом НИИР РАМН. Для сравнительного анализа была взята контрольная группа больных НПА, получавших терапию НПВП в течение 3 мес.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Длительность болезни с момента появления симптоматики ≤ 12 мес.
3. Наличие признаков воспалительного поражения (припухлости и болезненности) хотя бы одного сустава на момент включения в исследование.
4. Менее 4 классификационных критериев РА 1987 г. [23] на момент включения в исследование.
5. Отсутствие терапии БПВП до включения в исследование.
6. Информированное согласие на участие в исследовании.

Для включения пациента было необходимо наличие всех критериев.

Критерии исключения из исследования:

1. Непосредственная связь возникновения припухлости сустава(ов) с их травмой.
2. Наличие на момент включения в исследование критериев, достаточных для диагностики какого-либо другого заболевания, которое может объяснить данное поражение суставов.
3. Наличие противопоказаний к назначению омега-3-ПНЖК и/или НПВП.
4. Беременность и кормление грудью.
5. Отказ пациента от участия в исследовании.

При наличии хотя бы одного критерия исключения больного не следовало включать в исследование.

Показателями, по которым оценивались результаты исследования к окончанию 12-недельного периода наблюдения, были: число (процент) больных, у которых развился РА по классификационным критериям 1987 г. [23] (основная конечная точка); число (процент) больных, соответствующих состоянию ремиссии РА по критериям EULAR (значение индекса DAS 28 $< 2,6$ балла), число (процент) больных, которым была назначена терапия БПВП; динамика индекса DAS 28, длительности утренней скованности, общей оценки активности заболевания больным (ООЗБ) в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ); на следующих этапах: число (процент) больных, у которых оказалось возможным отменить терапию НПВП за период наблюдения; динамика иммунологических показателей — сывороточных уровней ревматоидного

фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ИЛ 6, ФНО α , матриксной металлопротеиназы 3 (ММП 3); число (процент) серьезных нежелательных явлений, возникших за период лечения.

Всем больным, включенным в исследование (в том числе в контрольную группу), была назначена симптоматическая терапия НПВП. Выбор НПВП зависел от конкретной ситуации (наличия сопутствующих заболеваний, выраженности болевого синдрома и др.), что соответствует клинической практике. Если НПВП принимался до включения в исследование, прием мог быть продолжен. Препараты назначались в средних терапевтических дозировках.

Каждому пациенту из исследовательской группы был назначен препарат омега-3-ПНЖК Витрум Кардио Омега-3 в дозировке 1 капсула 2 раза в день. Продолжительность лечения НПВП в сочетании с препаратом омега-3-ПНЖК составила 12 нед. В процессе исследования допускалась следующая сопутствующая терапия: парацетамол по требованию в дозе до 1500 мг/сут; внутрисуставное введение ГК пролонгированного действия (бетаметазон), суммарно не более 2 доз в течение периода исследования; применение препаратов, назначенных для лечения сопутствующих заболеваний.

Показания к назначению БПВП определялись следующим образом:

- появление ≥ 4 классификационных критериев РА 1987 г.;
- отсутствие клинического ответа на лечение, нарастание симптоматики, сохранение или повышение воспалительной активности к какому-либо из запланированных визитов либо при внеплановом (по инициативе пациента) визите, при наличии признаков, ассоциированных с риском развития персистирующего эрозивного заболевания [24], таких как высокие значения ЧБС, ЧПС, СОЭ, СРБ, РФ, АЦЦП.

Материал и методы

Всего в исследование включено 40 пациентов с ранним НПА, составивших исследовательскую (основную) группу. В качестве контрольной группы в статистический анализ были включены данные наблюдения в течение 3 мес группы из 20 больных ранним НПА, находившихся на стандартной терапии НПВП, из базы данных программы «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение» (РАДИКАЛ) [9].

Сравнительная характеристика основной (исследовательской) и контрольной групп пациентов представлена в табл. 1.

Длительность болезни в среднем составила около 6 мес. Клиническая характеристика демонстрирует преимущественно олигоартрикулярный характер поражения (типичный для НПА) и наличие умеренной воспалительной активности. Группы больных были сопоставимы по демографическим (пол, возраст), клиническим (продолжительность симптоматики, длительность утренней скованности, ЧПС, ЧБС, ООЗБ, активность болезни по DAS 28), острофазовому ответу (СОЭ, СРБ) и иммунологическим параметрам (частота выявления РФ, АЦЦП); достоверных различий на момент первичного обследования при включении и исследовании не выявлено.

В ходе исследования пациенты обеих групп принимали следующие НПВП: диклофенак 100 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут, целекоксиб 200 мг/сут.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп пациентов

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	p
Пол:			0,736
мужской	8 (20%)	3 (15%)	
женский	32 (80%)	17 (85%)	
Возраст, годы*	42,98±10,81	48,25±13,92	0,111
Длительность симптоматики, мес*	6,73±2,81	5,95±2,54	0,303
РФ-позитивные	14 (35%)	7 (35%)	1,000
АЦЦП-позитивные	9 (22,5%)	7 (35%)	0,360
Длительность утренней скованности, мин*	35,6±25,82	37,0±19,15	0,834
ЧПС*	3,08±1,39	3,30±1,21	0,540
ЧБС*	3,63±1,63	3,85±1,69	0,62
ООЗБ по ВАШ*, мм	39,10±15,04	42,45±15,09	0,420
СОЭ, мм/ч*	23,7±11,56	25,4±10,83	0,591
СРБ, мг/л*	15,62±17,15	17,34±13,76	0,696
DAS 28*	4,21±0,65	4,35±0,63	0,411

Примечание. *— данные приведены в формате: среднее ± стандартное отклонение.

В контрольной группе пациенты получали эти препараты в следующей пропорции: 7 (35,0%), 6 (30,0%), 5 (25,0%), 2 (10,0%) соответственно; в основной группе — 13 (32,5%), 15 (37,5%), 9 (22,5%), 3 (7,5%) соответственно, достоверных различий нет ($p=0,375$).

Больных обследовали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [25, 26] и рекомендациями международной комиссии экспертов по НПА — 3E Initiative [10].

Оценка активности и ответа на терапию. Оценка активности РА производилась на основе 4 параметров (ООЗБ в миллиметрах по ВАШ, ЧПС и ЧБС из 28, СОЭ по Вестергрену) с помощью индекса DAS 28, который рассчитывается по формуле:

$$\text{DAS 28} = 0,56\text{ЧБС} + 0,28\text{ЧПС} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ООЗБ}.$$

Дополнительно в качестве показателей активности исследовались продолжительность утренней скованности в минутах (по данным опроса) и сывороточные уровни СРБ.

Иммунологические исследования. Исследование иммунологических показателей было проведено в лаборатории клинической иммунологии НИИР РАМН. Концентрацию АЦЦП 2 определяли иммуоферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания) согласно инструкции фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы (cut-off) — 5,0 ЕД/мл. IgM РФ (cut-off 15 МЕ/л) и СРБ (верхняя граница нормы 10 мг/л) определялись методом иммунофелометрии на автоматическом анализаторе BN-ProSpec (Siemens, ФРГ). Содержание ФНО α, ИЛ 6, ММР 3 определялось ИФМ (пг/мл) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.

Оценка нежелательных явлений. Для оценки безопасности проводилось изучение нежелательных явлений (НЯ), которые определяли как любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения

лекарственного препарата неблагоприятное с медицинской точки зрения событие. Исследователь оценивал НЯ как серьезные или несерьезные, тяжесть НЯ, взаимосвязь НЯ с исследуемым препаратом. Все НЯ подлежали отслеживанию до получения удовлетворительного заключения.

Статистический анализ. При статистическом анализе проводилось сравнение исследуемых показателей в основной и контрольной группах. Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы Statistika. Для анализа качественных переменных применялись абсолютные и относительные показатели. Уровень достоверности установлен в размере 0,05. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана, перцентили. Для описания качественных демографических признаков (например, пола) приведены абсолютные значения и частотные показатели (проценты). Применялись методы статистического анализа: χ^2 , точный тест Фишера, t-тест Стьюдента, при наличии большого разброса показателей использовались непараметрические статистические методы (Вилкоксона, Манна—Уитни).

Результаты

Все пациенты закончили 12-недельный период исследования. К моменту последнего обследования наличие критериев РА, позволяющих установить определенный диагноз, имело место у 10 пациентов: 6 в исследовательской группе (15%), 4 в контрольной (20%). Число больных, у которых развился РА за период наблюдения, было ниже в основной группе, но различия недостоверны ($p=0,718$) из-за малого числа пациентов в группах. Показания к назначению терапии БПВП возникли у 13 пациентов: 7 (17,5%) в исследовательской группе, 6 (30%) в контрольной ($p=0,326$). К 12-й неделе 6 пациентов достигли состояния клинической ремиссии ($\text{DAS 28} \leq 2,6$), все — из иссле-

довательской группы (15%), 11 больных достигли низкой активности (DAS 28 $\leq 3,2$), из них 10 — из исследовательской группы (25%) и 1 (5%) — из контрольной. Различия статистически недостоверны из-за малого числа пациентов в группах ($p=0,165$ и $p=0,081$ соответственно), но тенденция к существенно более частому развитию клинической ремиссии и низкой активности болезни на фоне терапии омега-3-ПНЖК представляется весьма отчетливой.

У 22 (55%) пациентов в исследовательской группе и 4 (20%) в контрольной к 12-й неделе оказалось возможным снизить дозу НПВП либо перевести больного на их прием по требованию. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,013$). Полностью отменить НПВП удалось у 7 (17,5%) пациентов в исследовательской группе, в контрольной группе таких случаев не наблюдалось ($p=0,084$). Различия статистически недостоверны из-за малого числа пациентов в группах, но тенденция имеет место.

Сравнение клинических и лабораторных параметров активности болезни (ЧБС, ЧПС, ООЗБ, длительности утренней скованности в минутах, СОЭ, СРБ, индекса DAS 28 в баллах) в динамике при первом визите (исходное значение) и при втором визите (12-я неделя наблюдения) у больных основной и контрольной групп представлено в табл. 2. Отмечено снижение средних значений всех вышеуказанных параметров в основной группе, изменения в динамике были статистически достоверны для всех показателей, кроме ЧПС и уровня СРБ. В контрольной группе по ряду параметров произошло некоторое повышение средних значений, однако динамика статистически недостоверна.

Сравнение уровней иммунологических показателей в сыворотке крови (АЦЦП, РФ, ФНО α , ИЛ 6, ММП 3) в динамике при первом визите (исходное значение) и при втором визите (12-я неделя наблюдения) у больных исследовательской (основной) и контрольной групп представлено в табл. 3. Отмечено снижение уровней ФНО α и ИЛ 6 в основной группе на протяжении 12 нед наблюдения. Снижение сывороточного уровня ИЛ 6 в динамике было статистически достоверно. Изменения других параметров были статистически незначимыми. Достоверных изменений по вышеуказанным параметрам в контрольной группе не отмечено.

За время наблюдения в рамках проведения клинического исследования летальных исходов и серьезных НЯ не отмечено. Перечень НЯ, зафиксированных в исследовательской и контрольной группах больных, представлен в табл. 4.

Наиболее часто наблюдались нетяжелые НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсические явления (тошнота, чувство тяжести в животе и др.), гастралгии, кратковременные эпизоды диареи. Частота этих явлений не различалась достоверно в основной и контрольной группах. Вероятна взаимосвязь этих НЯ как с исследуемым препаратом, так и с сопутствующим приемом НПВП. Больным с жалобами на гастралгии назначался омепразол в дозе 20 мг/сут, успешно устранивший данное НЯ. Респираторные инфекции (верхних дыхательных путей) наблюдались у 3 больных, взаимосвязи с терапией не отмечено. В одном случае наблюдался кратковременный бессим-

Таблица 2

Динамика показателей активности болезни в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=20)	
	исходно	12-я неделя	исходно	12-я неделя
Утренняя скованность, мин	30 [16,3; 56,3]	15 [0; 30]**	30 [30; 55]	35 [30; 60]
ООЗБ по ВАШ, мм	35 [29; 48,8]	26,5 [17,5; 41,5]**	42,5 [28,8; 49]	45,5 [40,3; 62]
ЧПС	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	4 [3; 4,8]
ЧБС	3 [3; 4,75]	2,5 [2; 4]**	4 [2,3; 4,8]	4 [4; 6]
СОЭ, мм/ч	22,5 [15,3; 30,8]	17,5 [12,3; 26,8]*	26 [17,3; 23,5]	29,5 [12,2; 36,8]
СРБ, мг/л	9,85 [3,08; 24,53]	8,15 [3,73; 20,15]	13,4 [8,8; 26,55]	13,15 [6,55; 32,13]
DAS 28	4,2 [3,70; 4,78]	3,77 [3,19; 4,43]**	4,35 [3,76; 4,94]	4,65 [3,88; 5,26]

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные приведены в формате: медиана [25-й; 75-й перцентили]; * $p<0,05$ в динамике по сравнению с исходным значением; ** $p<0,01$ в динамике по сравнению с исходным значением.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=20)	
	исходно	12-я неделя	исходно	12-я неделя
АЦЦП, ЕД/мл	0,5 [0,1; 2,2]	0,5 [0,2; 6,2]	0,95 [0,13; 13,1]	0,8 [0,2; 12,8]
РФ, МЕ/л	0,1 [0,1; 46,2]	0,1 [0,1; 48,1]	0,1 [0,1; 62,1]	0,1 [0,1; 62,7]
ФНО α , пг/мл	8,5 [0,1; 15,8]	5,95 [1,45; 11,98]	8,3 [0,1; 8,8]	7,5 [0,1; 9,45]
ИЛ 6, пг/мл	3,3 [2; 15,7]	2,25 [1,2; 5,2]**	3,5 [1,77; 9,45]	5,55 [2,4; 15,1]
ММП 3, пг/мл	5,05 [2,27; 8,85]	4,95 [2,15; 9,38]	5,3 [2,9; 10,98]	5,5 [2,15; 9,95]

Таблица 4

Нежелательные явления на фоне терапии в основной и контрольной группах

Нежелательное явление	Исследовательская группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
Диспепсические явления	7 (17,5%)	3 (15%)
Гастралгии	3 (7,5%)	3 (15%)
Диарея	2 (5%)	1 (5%)
Инфекции верхних дыхательных путей	2 (5%)	1 (5%)
Повышение уровня АЛТ и/или АСТ	1 (2,5%)	0
Отеки	0	1 (5%)

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

птомный подъем уровней трансаминаз (в основной группе) в пределах 2-кратного превышения верхней границы нормы, с последующей самопроизвольной нормализацией при контроле через 7 дней. У одной пациентки из контрольной группы наблюдался эпизод отеков в области лодыжек, купированный после смены НПВП.

Ни в одном случае НЯ не потребовало отмены исследуемого препарата (омега-3-ПНЖК).

Обсуждение

Исследование показало, что препарат омега-3-ПНЖК при назначении в течение 12 нед в сочетании с НПВП у больных ранним НПА дает симптоматический эффект, который проявляется в снижении следующих показателей активности болезни: продолжительность утренней скованности, ООЗБ по ВАШ, ЧБС, СОЭ, индекс DAS 28.

Назначение препарата омега-3-ПНЖК способствовало достоверно более частому снижению дозы применявшихся НПВП. В группе получавших препарат омега-3-ПНЖК наблюдалась отчетливая тенденция к более частому достижению низкой активности и клинической ремиссии в течение периода наблюдения.

Не обнаружено достоверного влияния препарата омега-3-ПНЖК на частоту развития достоверного РА у больных ранним НПА, потребность в назначении БПВП, такие

показатели активности болезни, как ЧПС и концентрация СРБ, на уровне РФ, АЦЦП, ФНО α, ММП 3. Возможно, это объясняется коротким периодом исследования (12 нед).

Во время первого (до лечения) и последнего (12-я неделя) визитов проводилось исследование сывороточных уровней РФ, АЦЦП, а также ИЛ 6, ФНО α и ММП 3. Выбор иммунологических показателей для оценки был обусловлен их патогенетическим значением для развития хронического персистирующего артрита. ИЛ 6 — один из наиболее важных провоспалительных цитокинов, важнейший медиатор острой фазы воспаления, ассоциированный с локальным и системным воспалительным процессом [27, 28]. ФНО α — внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, ассоциированный с активацией клеточного иммунитета, ангиогенезом, иммунопролиферацией, активацией остеокластов [29]. ММП 3 (стромелизин 1) играет роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, активации хемокинов и цитокинов [30–32]. Снижение активности болезни сопровождалось статистически значимым снижением уровня ИЛ 6 в сыворотке крови, что может говорить об иммуномодулирующем действии препарата.

Назначение препарата омега-3-ПНЖК не сопровождалось развитием серьезных НЯ. Несерьезные НЯ наблюдались одинаково часто в основной и контрольной группах, соответствовали известным характеристикам препарата и не приводили к необходимости его отмены.

На основании проведенного исследования можно заключить, что применение препарата омега-3-ПНЖК (Витрум Кардио Омега-3) у больных ранним НПА является целесообразным в комплексе терапии, включающем НПВП и другие симптоматические противовоспалительные средства. Назначение препарата омега-3-ПНЖК способствует контролю над активностью воспалительного процесса и позволяет оптимизировать прием НПВП при достаточной безопасности и хорошей переносимости терапии. Наше исследование, проведенное у пациентов с ранним артритом, может обосновывать также назначение омега-3-ПНЖК у пациентов с ранним РА как дополнительного иммуномодулирующего и кардиопротективного средства. В то же время ограничением настоящей работы является относительно короткий период наблюдения (12 нед), не позволяющий полностью оценить иммунологические аспекты применения омега-3-ПНЖК, поэтому требуются дополнительные, более продолжительные исследования этого препарата у больных ранним НПА и РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Стоимость ревматоидного артрита и экономическая целесообразность терапии. Науч-практик ревматол 2001;5:58–65.
2. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер арх 2004;5:5–7.
3. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Рус мед журн 2002;10(22):1009–14.
4. Иванова М.М., Каратеев Д.Е., Акимова Т.Ф. и др. Клинические варианты течения ревматоидного артрита и прогноз болезни. Клини ревматол 1994;2:5–9.
5. Иевлева Л.В., Сатыбалдыев А.М. Особенности ревматоидного артрита, начавшегося у лиц в возрасте 50 лет и старше. В кн.: Ревматоидный артрит. Под ред. В.А. Насоновой и В. Лайне. М.: Медицина, 1983;103–5.
6. Чичасова Н.В., Шехтер А.Б., Крель А.А. Эволюция морфологических проявлений синовита с начальной стадией ревматоидного артрита при различных вариантах его дальнейшего течения. Ревматология 1988;2:3–16.
7. Masi A.T., Feigenbaum S.L., Kaplan S.B. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. Amer J Med 1983;75(Suppl. 6A):16–26.
8. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19(1):55–72.
9. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Ранняя диагностика ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). Тер арх 2008;5:8–13.
10. Machado P., Castrejón I., Katchamart W. et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative.

- Ann Rheum Dis 2011;70:15–24.
11. Machold K.P., Landewe R., Smolen J.S. et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:495–502.
 12. Van Dongen H., van Aken J., Lard L.R. et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2007;56(5):1424–32.
 13. Перова Н.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: источники повышения потребления человеком омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. *Справ поликлин врача* 2007;6:17–20.
 14. Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в медицинской практике. *Гинекология* 2009;11(4):51–5.
 15. Caughey G.E., Mantzioris E., Gibson R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116–22.
 16. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009;91:791–5.
 17. Saso L., Valentini G., Casini M.L. et al. Inhibition of protein denaturation by fatty acids, bile salts and other natural substances: a new hypothesis for the mechanism of action of fish oil in rheumatic diseases. *Jpn J Pharmacol* 1999;79:89–99.
 18. Ruggiero C., Lattanzio F., Lauretani F. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and immune-mediated diseases: inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2009;15:4135–48.
 19. Kremer J.M., Lawrence D.A., Petrillo G.F. Effects of high-dose oil on rheumatoid arthritis after Stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthr Rheum* 1995;38:1107–14.
 20. Вермель А.Е. Применение омега-3-жирных кислот (рыбий жир) в клинической практике *Клин мед* 2005;83(10):51–7.
 21. Bahadori B., Uitz E., Thonhofer R. et al. Omega-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:151–5.
 22. Wall R., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68:280–9.
 23. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31(3):315–24.
 24. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
 25. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 26. Лечение ревматоидного артрита: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2006.
 27. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl. 1):i21–i27.
 28. Patel A.M., Moreland L.W. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:263–78.
 29. Каратеев Д.Е., Синельникова Т.Г., Литвицкий П.Ф. Борьба с многоликим кахектином (опыт применения инфликсимаба по незарегистрированным показаниям). *Науч-практич ревматол* 2011;3:75–81.
 30. Каратеев Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите. *Вестн РАМН* 2003;7:47–51.
 31. Green M.J., Gough A.K., Devlin J. et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:83–8.
 32. Moses M.A. The Regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells* 1997;15:180–9.

Поступила 01.11.2011

А.В. Волков¹, Т.В. Мартынюк², Н.Н. Юдкина¹,
Н.М. Данилов², Т.М. Решетняк¹, И.Е. Чазова², Е.Л. Насонов¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,

²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА 1 ТРАКЛИРА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Контакты: Александр Витальевич Волков sandyvlk@yahoo.com

Цель — изучить эффективность и безопасность ингибитора рецепторов эндотелина 1 траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани.

Материал и методы. В исследование включено четверо больных: трое с системной склеродермией, одна с системной красной волчанкой. Диагноз ЛАГ устанавливался по данным катетеризации правых отделов сердца и после исключения всех других причин легочной гипертензии. Помимо оценки гемодинамики, пациентам проводились эхокардиография (ЭхоКГ), функциональные легочные тесты, тест 6-минутной ходьбы, биохимическое исследование крови (определение уровня мочевины, креатинина, мочевого азота). Траклир назначали в дозе 62,5 мг дважды в течение первых 4 нед исследования, а затем в дозе 125 мг дважды следующие 12 нед. Каждые 4 нед осуществляли контроль уровня трансаминаз, а также проводили тест на беременность у пациенток фертильного возраста.

Результаты. После 16 нед приема препарата у всех пациенток отмечалась отчетливая положительная динамика в виде увеличения дистанции теста 6-минутной ходьбы и у двух пациенток — улучшение функционального класса легочной гипертензии. Оценка показателей гемодинамики свидетельствовала о положительном эффекте у всех пациенток, что