

# Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии

Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В современной концепции лечения остеоартрита (ОА) можно условно выделить три основных направления: воздействие на прогрессирование деструкции суставов, подавление периферических механизмов возникновения боли и торможение центральных процессов, участвующих в формировании болевых ощущений. Глюкозамин (ГКА) и хондроитин сульфат (ХС) стали первыми средствами, способными сдерживать развитие дегенерации хрящевой ткани. Они применяются в медицинской практике более 40 лет. В ряде клинических исследований получены благоприятные результаты при их назначении больным ОА. Не так давно появился еще один препарат, содержащий аминокислоты и ХС, — гидролизат хрящевой ткани морских рыб. В клинических испытаниях он позволял достоверно уменьшать боль, обусловленную ОА.

На сегодняшний день основным средством анальгетической терапии ОА считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые воздействуют на периферические механизмы возникновения боли и широко используются для лечения заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Однако в крупном метаанализе, в котором изучали опыт применения НПВП при ОА, было показано, что уменьшение боли на фоне такой терапии составляло в среднем лишь около 10 мм (по визуальной аналоговой шкале 100 мм).

Для повышения эффективности терапии ОА также применяются медикаментозные и немедикаментозные средства, воздействующие на центральные механизмы формирования боли при данном заболевании.

**Ключевые слова:** остеоартрит; периферические механизмы боли; центральные механизмы боли; глюкозамин; хондроитин сульфат; нестероидные противовоспалительные препараты.

**Контакты:** Юрий Александрович Олюнин; [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

**Для ссылки:** Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121–128.

## *Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy*

*Olyunin Yu.A., Nikishina N.Yu.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Three main areas can be arbitrarily identified in the modern concept of treatment for osteoarthritis (OA); these are: 1) an impact on the progression of joint destruction; 2) suppression of peripheral pain mechanisms; and 3) inhibition of the central processes involved in the formation of pain sensation. Glucosamine and chondroitin sulfate (CS) have become the first agents that are able to retard the development of cartilage degeneration. They have been used in medical practice for more than 40 years. A number of clinical trials of these drugs have yielded favorable results during their use in patients with OA. Another agent containing amino sugars and CS — sea fish cartilage hydrolysate has more recently emerged. Clinical trials have demonstrated that it is able to significantly relieve OA-induced pain.

To date, the main agent for the analgesic therapy of OA is considered to be nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that act on the peripheral mechanisms of pain and are widely used to treat diseases that are accompanied by chronic pain. However, a large-scale meta-analysis dealing with the experience with NSAIDs used to treat OA has shown that pain relief due to this therapy averaged only about 10 mm on a 100-mm visual analogue scale.

To enhance the efficiency of therapy for OA, drug and non-drug treatments that affect the central mechanisms of pain in this disease are also used.

**Keywords:** osteoarthritis; peripheral pain mechanisms; central pain mechanisms; glucosamine; chondroitin sulfate; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Contact:** Yuri Aleksandrovich Olyunin; [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

**For reference:** Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121–128.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-121-128>

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, сопровождающееся формированием необратимых изменений опорно-двигательного аппарата и развитием функциональной недостаточности. ОА принято

рассматривать не как единую нозологическую форму, а скорее как группу заболеваний с различными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами. У лиц пожилого возраста хроническая боль, обусловленная ОА, яв-

ляется одной из наиболее частых причин снижения функциональной активности и качества жизни [1].

### Механизмы формирования симптоматики при ОА

Считается, что развитие ОА связано в первую очередь с поражением суставного хряща и субхондральной кости [2]. Однако изменения суставов, которые выявляются на рентгенограммах, зачастую не соответствуют выраженности клинических симптомов заболевания. В эпидемиологических исследованиях показано, что примерно в 40% случаев характерные для ОА изменения на рентгенограммах не сопровождаются болью в суставах [3]. В то же время примерно у 10% пациентов с интенсивными артралгиями при рентгенографии суставов патологические изменения не выявляются или отмечаются лишь слабо выраженные проявления ОА [4].

Такое расхождение может быть обусловлено существенными различиями механизмов развития ОА у разных больных. Вероятно, у большинства пациентов структурные изменения суставного хряща могут быть тесно связаны с формированием болевых ощущений. Деструкция хрящевой ткани является одним из наиболее характерных признаков ОА. Связь между сужением суставной щели на рентгенограмме и клинической симптоматикой заболевания изучалась во многих исследованиях. Одна из наиболее информативных работ была выполнена Т. Neogi и соавт. [5]. В этом исследовании у каждого пациента сопоставляли два коленных сустава, различавшихся по интенсивности боли. Такой дизайн позволил авторам минимизировать воздействие дополнительных факторов, способных повлиять на интенсивность боли у разных пациентов. Наблюдалась достоверная корреляция структурных изменений с интенсивностью боли, причем наиболее отчетливой она оказалась для сужения суставной щели.

Механизм этой связи точно не установлен. Суставной хрящ не имеет нервных окончаний и не может служить источником болевых ощущений. Считается, что возникновение боли при ОА может быть опосредовано нервными окончаниями, которые расположены в синовиальной оболочке и в костях. При проведении магнитно-резонансной томографии коленных суставов у больных ОА было показано, что наличие выраженного синовита, разрыва менисков, поражения костного мозга и деформации кости (уплощения суставных поверхностей) коррелирует с интенсивностью боли [6]. В синовиальной оболочке, полученной при протезировании коленных суставов у больных ОА, был обнаружен значительно более высокий уровень фактора роста нервов (ФРН), чем в синовии асимптомных суставов, полученной при аутопсии [7].

ФРН обеспечивает рост аксона и выживание периферических нейронов. Повышение его концентрации наблюдается при боли различного происхождения, включая ОА. ФРН участвует в развитии периферической сенситизации [8]. Он усиливает реакцию ноцицептивных нейронов на тепловые и болевые стимулы, снижая порог возбудимости соответствующих рецепторов. У мышей внутрисуставное введение ФРН вызывает длительную асимметрию походки. Содержание ФРН существенно повышено в синовиальной жидкости у собак с вторичным ОА [9]. В культуре хондроцитов человека механическая нагрузка и введение интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  повышает выработку ФРН [10]. Развитие ОА сопровождается увеличением уровня ФРН на границе хря-

ща и кости, что стимулирует иннервацию аневрального в норме хряща и периферическую сенситизацию [11]. Внутримышечное введение ФРН приводит к усилению боли и гипералгезии [12].

Локальная выработка провоспалительных цитокинов считается ключевым фактором возникновения периферических болевых импульсов. Боль является типичным признаком воспаления и выполняет защитную функцию, позволяя избегать повреждающих факторов. Одним из ключевых компонентов, опосредующих развитие болевых ощущений, является фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). У мышей внутрисуставное введение ФНО $\alpha$  усиливает болевой ответ на механические стимулы, а введение антител к ФНО $\alpha$  ослабляет его [13]. При ОА уровень ФНО $\alpha$  в суставах больных соотносится с результатом оценки боли по WOMAC, скованностью и функциональной недостаточностью. Общая оценка боли в коленных суставах у больных ОА коррелирует с уровнем СРБ, а концентрация ИЛ6 и ФНО $\alpha$  — с болью в положении стоя [14]. Повышение содержания ФНО $\alpha$  наблюдалось у больных, которым проводилось хирургическое лечение по поводу ОА тазобедренных суставов, но не выявлено у пациентов с переломом шейки бедра, что позволяет говорить об участии ФНО $\alpha$  в выработке ФРН и формировании боли при ОА тазобедренных суставов [15].

В отличие от периферических механизмов, которые определяют возникновение боли, локализуемой на ограниченных участках, центральные структуры обуславливают распространенное изменение болевой чувствительности. В ряде исследований показано, что при ОА происходит снижение порога болевой чувствительности на многих участках тела [16, 17]. Нарушение центральной регуляции боли связано с центральной сенситизацией в спинном мозге, а также с дисрегуляцией восходящих и нисходящих путей, идущих от головного мозга через спинной мозг. Развитие центральной сенситизации опосредовано действием ряда механизмов, включая повышение чувствительности рецептора глутамата и формирование тесных синаптических связей [18]. Это ведет к увеличению рецептивного поля, вследствие чего области, не затронутые непосредственно повреждающим стимулом, начинают восприниматься как болезненные.

Уровень центральной сенситизации можно определить, используя экспериментальную технику временной суммации: пациенту предлагают оценить интенсивность боли, индуцированной повторными стимулами, а также пространственной суммации, сравнив болевой порог при воздействии одного и того же стимула на небольшой участок и на большую зону. При ОА отмечается повышенный ответ как на временную, так и на пространственную суммацию [17, 19]. У пациентов с ОА коленного сустава, имеющих интенсивную боль, пространственная суммация выше, чем при слабо выраженной боли [20].

Восходящие пути начинаются от ганглиев дорзальных корешков и образуют синаптические связи в таламусе, откуда они направляются в различные участки головного мозга. Эти пути регулируются кортикальными и субкортикальными структурами. Вероятно, эти образования могут участвовать в формировании хронической боли при ОА. Нисходящий путь начинается от переднего отдела коры извилины пояса гипоталамуса и миндалевидного тела. Он направляется в задний рог спинного мозга. В проводящих путях действуют механизмы, которые могут усиливать или ослаблять

боль. Подавляющий эффект опосредуется серотонином, норэпинефрином и эндогенными опиоидами. При ОА воздействие этих факторов часто ослаблено. Подавляющую активность нисходящих путей можно оценивать с помощью обусловленной модуляции боли. При этом болевой порог определяется до и после того, как подавляющая активность нисходящих путей активируется с помощью мощного повреждающего стимула (обуславливающего стимула). Разница болевой порога до и после применения обуславливающего стимула отражает ингибирующую активность нисходящих путей. Нарушение модуляции обусловленной боли было зафиксировано при ОА коленных и тазобедренных суставов [17, 21].

Изменение восприятия боли в центральной нервной системе является обратимым, и болевой порог нормализуется после устранения периферического болевого стимула. Такая нормализация зафиксирована, в частности, у пациентов с ОА коленных суставов после эндопротезирования [17, 21]. Однако обратимость во многом зависит от интенсивности боли перед операцией. Болевой порог восстанавливается у пациентов с умеренно выраженной болью [20]. Больные, у которых хроническая боль сохраняется и после хирургического лечения, имели более низкий болевой порог, повышенную временную суммацию и меньшую модуляцию обусловленной боли по сравнению с пациентами, у которых хроническая боль после операции отсутствует [20].

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить невральную активность в ответ на клиническую и экспериментально индуцированную боль. При обследовании пациентов с ОА коленных суставов было показано, что боль, связанная с этим заболеванием, сопровождается повышенной активностью лимбической системы, а также зон, ассоциированных со страхом и эмоциями [22]. У больных ОА, имевших клинические признаки сенситизации, сдавление внесуставных участков сопровождалось появлением боли и увеличенных зон чувствительности в коре. Отмечалось также увеличение лобных субкортикальных структур, ассоциированных с болевым поведением и обучением [23]. Эти данные позволяют предположить, что нейровизуализация боли может иметь значение не только для изучения путей ее распространения, но и для прогнозирования ответа на терапию.

Важным фактором, влияющим на восприятие боли, является нарушение сна. С одной стороны, хроническая боль может ухудшать сон, с другой — нарушение сна может индуцировать гипералгезию. У пожилых пациентов с ОА, страдающих бессонницей, улучшение сна является предиктором последующего уменьшения боли и нормализации сна [24]. Бессонница коррелирует с интенсивностью боли. Нарушение непрерывности сна ассоциировалось с ухудшением модуляции обусловленной боли. Ограничение продолжительности сна сопровождалось повышением уровня цитокинов, которые могут играть роль в центральной сенситизации, включая ИЛ6 и ФНО $\alpha$ .

Помимо нарушения сна, на регуляцию восприятия боли в ЦНС могут повлиять и психологические факторы, такие как катастрофизация боли (КБ), — процесс увеличения болевой чувствительности в сознании пациента, создающий ощущение беспомощности перед болью. Больные ОА коленных суставов с высокой КБ имели обширные зоны со сниженным болевым порогом, повышенные показатели временной суммации и сниженный уровень модуляции

обусловленной боли, что указывает на изменение регуляции восприятия боли в ЦНС [25]. КБ также существенно влияет на связь между изменением сна и регуляцией восприятия боли в ЦНС. У пациентов с высокой КБ снижение эффективности сна отчетливо ассоциировалось с нарушением такой регуляции. В то же время у больных с низкой КБ эффективность сна не коррелировала с показателями центральной регуляции боли.

Изменение восприятия боли может быть обусловлено и депрессией. Больные ОА коленных суставов с наиболее высоким уровнем психологического дистресса (депрессия, негативный аффект, раздражение) имели наиболее низкий болевой порог, максимальные показатели временной суммации и наиболее низкие значения модуляции обусловленной боли, что указывает на изменение механизмов, опосредующих формирование боли в ЦНС [26]. В другом исследовании авторы не выявили ассоциации между негативным аффектом и временной суммацией, но позитивный аффект ассоциировался со снижением показателей временной суммации, что указывает на улучшение центральной регуляции боли [27].

В современной концепции лечения ОА можно условно выделить три основных направления. Это воздействие на прогрессирование деструкции суставов, подавление периферических механизмов возникновения боли и торможение центральных процессов, участвующих в формировании болевых ощущений. Заметную роль в замедлении развития деструктивных изменений суставов может играть устранение факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ОА. К ним, в частности, относятся избыточная масса тела, изменение оси сустава, нарушение функции мышц, повышенная нагрузка на сустав. Поэтому в современных рекомендациях по ведению больных ОА большое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения, включая диетотерапию, направленную на снижение массы тела, ортезирование суставов, занятия лечебной физкультурой, обучение пациентов.

#### Медленно действующие симптоматические препараты

Особый интерес может представлять применение медикаментов, способных блокировать основные механизмы развития характерной для ОА деструкции хряща. Благоприятный эффект может быть получен благодаря подавлению выработки субстанций, опосредующих разрушение хрящевой ткани, или стимуляции синтеза его компонентов. Основная масса суставного хряща представлена внеклеточным матриксом, состоящим главным образом из коллагена и протеогликанов. Коллагеновые волокна образуют жесткий каркас, определяющий форму хряща. Пространство между ними заполнено протеогликанами, связанными с гиалуроновой кислотой. Молекулы протеогликанов состоят из большого числа глюкозаминогликанов (ГАГ), связанных с белком. ГАГ представлены хондроитина сульфатом (ХС) и кератан сульфатом. Это линейные полимеры, состоящие из повторяющихся молекул N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты (ХТС) или N-ацетилглюкозамина и галактозы (кератансульфат).

ГАГ имеют отрицательный заряд и удерживают большое количество молекул воды. Она составляет более 70% общего веса хряща. При ОА матриксные металлопротеиназы (ММП) и агреканызы, которые вырабатываются клетками

воспаленной синовиальной оболочки и хондроцитами, обуславливают постепенное разрушение молекул коллагена и протеогликанов. Ферменты, которые высвобождаются в результате этого разрушения, в свою очередь индуцируют воспалительные изменения синовиальной оболочки и апоптоз хондроцитов. Персистирующее воспаление способствует прогрессированию дегенерации хряща. Потеря протеогликанов приводит к изменению биомеханических свойств хрящевой ткани, что вызывает ее повреждение под действием нагрузки. Простагландины, высвобождающиеся в ходе этого процесса синовиоцитами и хондроцитами, способствуют усилению боли и воспалительных изменений.

Глюкозамин (ГКА) и ХС стали первыми средствами, способными сдерживать развитие таких нарушений. ГКА – один из наиболее распространенных моносахаридов человеческого организма. Он в больших количествах присутствует в суставном хряще и является нормальным компонентом ГАГ хрящевого матрикса и синовиальной жидкости. ГКА входит в состав кератансульфата и представлен в двух формах – сульфата и гидрохлорида. Ранее считалось, что анаболические свойства ГКА обусловлены его участием в синтезе ГАГ в качестве исходного материала. Позднее было описано также его антикатаболическое действие, связанное с подавлением активности катаболических ферментов, включая фосфолипазу А<sub>2</sub>, ММП и агреканазы [28]. Эти данные позволяют предположить, что клинический эффект ГКА связан с воздействием на ферменты, которые опосредуют дегенерацию суставного хряща. ГКА по-разному влияет на основные ткани, участвующие в патогенезе ОА. Он способен нивелировать повреждающий эффект ИЛ1 на хондроциты. Его действие на эти клетки может быть обусловлено подавлением передачи сигнала с участием NFκB [29].

Подавление влияния ИЛ1β на хондроциты нивелируется противовоспалительными ферментами, включая синтетазу окиси азота и циклооксигеназу (ЦОГ) 2 [30]. ГКА дифференцированно регулирует тип экспрессии протеинов, индуцируемых ИЛ1β в хондроцитах суставного хряща. Белки, на которые воздействует ГКА, в основном участвуют в передаче сигнала, окислительно-восстановительных процессах, стрессовом ответе и синтезе белков, что может обуславливать противовоспалительный эффект ГКА. Отмечалось также синергичное влияние ГКА и ХС на экспрессию супероксиддисмутазы, что позволяет говорить о мощном воздействии такой комбинации на окислительный стресс.

ГКА оказывает анаболическое действие не только на хондроциты, но и на клетки синовиальной оболочки, в которых он стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, кератансульфата и сульфатированных ГАГ [31]. ГКА также снижает резорбцию костной ткани, повышая соотношение остеопротегерин/RANKL. Этот эффект усиливался при использовании ГКА в сочетании с ХС. В то же время экзогенный ГКА не усиливал синтез ХС в культуре хондроцитов человека. В экспериментах на животных лечение ГКА существенно замедляло прогрессирование ОА [32]. Авторы также показали его способность модифицировать ноцицепцию у крыс. При изучении результатов применения ГКА и комбинации ГКА с ХС отмечено, что комбинированная терапия более эффективно сдерживала прогрессирование гистологических изменений хряща, чем монотерапия ГКА.

ГКА быстро абсорбируется в кишечнике и появляется в системной циркуляции. Его максимальная концентрация

после приема внутрь 1500 мг отмечается через 3 ч. Повышенный уровень ГКА в плазме сохраняется в течение 48 ч после приема. Период полувыведения препарата составляет около 15 ч [33]. Его концентрация в синовиальной жидкости и плазме была сопоставима. Отмечалось избирательное накопление ГКА в хряще при повторном приеме.

ХС представляет собой мукополисахарид с высокой вязкостью. Его молекулярная масса во многом определяет фармакокинетику препарата и колеблется от 50 до 100 кДа. После приема внутрь абсорбируется примерно 90% низко- и 10% высокомолекулярных компонентов. Биодоступность варьирует от 15 до 24%. Абсорбированный ХС в большом количестве накапливается в синовиальной жидкости и хрящевой ткани [34]. Максимальную концентрацию в плазме определить не удается из-за его быстрого расщепления до низкомолекулярных соединений. В печени ХС подвергается гидролизу до моносахаридов. Обычная суточная доза препарата при ОА составляет 1200 мг.

Терапевтический эффект ХС опосредуется его взаимодействием с различными рецепторами, включая CD44, RНАММ и молекулу межклеточной адгезии 1. ХС может индуцировать высвобождение ингибитора рецептора ИЛ1, что способствует снижению активности воспалительного процесса. Кроме того, ХС взаимодействует с интегринами и повышает экспрессию тканевого фактора роста β1, способствуя синтезу высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. ХС уменьшает протеолиз кининогена до брадикинина, а также индуцирует десенситизацию и интернализацию V:R-рецептора брадикинина, блокируя передачу сигнала [35]. В суставном хряще ХС индуцирует выработку протеогликанов, подавляет активность эластазы и катепсина G, а также продукцию ряда протеолитических ферментов [36], что может способствовать замедлению процессов дегенерации хрящевой ткани. Под влиянием ХС происходит уменьшение воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки и пролиферации ее покровного слоя [37]. ХС сам по себе и в комбинации с ГКА способствует уменьшению процессов резорбции субхондральной кости [36].

ГКА и ХС применяются в медицинской практике уже более 40 лет, и в ряде клинических исследований были зафиксированы благоприятные результаты при назначении этих препаратов больным ОА. По данным метаанализов, ГКА и ХС способны достоверно уменьшать боль, связанную с ОА [38, 39]. Учитывая отчетливый анальгетический эффект ГКА и ХС, а также их хорошую переносимость, некоторые авторы предлагают использовать ГКА и ХС в качестве препаратов выбора для лечения ОА [40]. При рентгенографии коленных суставов на фоне лечения ГКА и ХС было зафиксировано достоверное замедление прогрессирования деструкции суставного хряща [41]. Количественная оценка объема суставного хряща с помощью магнитно-резонансной томографии у больных ОА, получавших ГКА и ХС, показала достоверное замедление дегенерации суставного хряща коленных суставов по сравнению с контролем [42].

Коммерческие препараты ГКА и ХС представляют собой продукты естественного происхождения. ГКА вырабатывается из хитозана и хитинового скелета ракообразных. Для производства ХС используются трахея коровы, свиные уши, хрящ акулы и других рыб.

Не так давно появился еще один препарат, содержащий аминоксахара и ХС, – гидролизат хрящевой ткани морских

рыб (артрофиш<sup>1</sup> – АФ). Его назначают по 2 капсулы 2 раза в день в течение месяца. Через 1 мес этот курс повторяют.

Клиническое испытание АФ проводилось у 28 больных ОА в возрасте от 50 до 55 лет [43]. У 6 из них была I, у 20 – II и у 2 – III стадия ОА. Больные получали АФ по 2 капсулы 2 раза в день в течение 2 мес. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. Уменьшение артралгий отмечалось через 2 нед после начала терапии. Максимальный эффект был зафиксирован через 1 мес и в дальнейшем сохранялся на фоне лечения. Через 1 мес после начала лечения исчезала утренняя скованность. На фоне терапии АФ 26 из 28 больных прекратили прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). АФ обеспечивал также существенное улучшение функционального статуса.

#### Воздействие на периферические механизмы формирования боли

На сегодняшний день НПВП считаются основным средством анальгетической терапии ОА. Их эффект обусловлен снижением активности ЦОГ, участвующей в синтезе простагландинов в очаге поражения. Неселективные НПВП подавляют активность ЦОГ1 и ЦОГ2, селективные воздействуют преимущественно на ЦОГ2. Эти препараты широко используются для лечения заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Однако в крупном метаанализе, авторы которого изучали опыт применения НПВП при ОА, было показано, что уменьшение боли на фоне такой терапии составляло в среднем лишь около 10 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале [44]. При этом не наблюдалось различий в эффективности между селективными и неселективными препаратами.

Возможности применения НПВП существенно ограничены из-за риска неблагоприятных реакций (поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания, реакции гиперчувствительности) [45]. Эта проблема отчасти решается при назначении НПВП в виде наружных аппликаций. Они могут использоваться при наличии противопоказаний для назначения НПВП внутрь и при недостаточной эффективности такого лечения. Локальная терапия НПВП, как и системное их применение, воздействует на периферические механизмы боли и воспаления. Она обеспечивает снижение активности ЦОГ в мягких тканях. Содержание НПВП в крови при таком лечении в десятки раз ниже, чем при назначении их внутрь [46]. Концентрация диклофенака в синовиальной оболочке коленного сустава после локальных аппликаций не достигала клинически значимого уровня, но в синовии суставов кистей она была значимой [47, 48]. В клинических испытаниях локальные аппликации НПВП по эффективности были сопоставимы с назначением НПВП внутрь [49]. При этом неблагоприятные реакции возникали значительно реже. Единственным исключением было местное применение пироксикама, которое сопровождалось более высоким риском, чем назначение ибупрофена внутрь.

Для наружных аппликаций нередко используется также капсаицин – активный ингредиент жгучего перца, который в основном применяется при невропатической боли, но может быть эффективен и при ОА. Капсаицин стимулирует высвобождение субстанции Р немиелинизированными

С-волокнами. Со временем продолжительная стимуляция приводит к истощению запасов субстанции Р в нейронах и нарушению проведения болевых ощущений [50]. Результаты других исследований позволяют предположить существование более сложного механизма, получившего название «дефункционализация». Авторы этих работ считают, что капсаицин способен нейтрализовать нейрональный мембранный потенциал, снижая экспрессию TRPV1-рецепторов и нарушая транспорт факторов роста [51].

Наиболее частая неблагоприятная реакция на препарат – жжение в зоне аппликации. Результаты экспериментов на мышцах позволяют заподозрить наличие у капсаицина канцерогенных свойств, но клиническая практика не подтверждает эти предположения [52]. В контролируемых испытаниях капсаицин существенно уменьшал боль у больных ревматоидным артритом и ОА, но не улучшал функциональный статус [53]. Эти данные позволяют рекомендовать капсаицин в качестве дополнительного препарата для лечения ОА.

Учитывая сообщения об участии ФРН в развитии гипералгезии, в ряде исследований изучалась эффективность антител к ФРН при ОА. Считается, что они действуют на периферии и не проникают через гематоэнцефалический барьер. T.J. Schnitzer и J.A. Marks [54] проанализировали результаты исследований трех препаратов, содержащих антитела к ФРН (танезумаба, фулранумаба и фазинумаба) при ОА коленных и тазобедренных суставов. Все три препарата превосходили по эффективности плацебо. При этом танезумаб обеспечивал максимальное уменьшение боли по WOMAC в сравнении с применением опиоидов или НПВП. При использовании более высоких доз наблюдалось увеличение числа неблагоприятных реакций в сравнении с плацебо. Они были представлены в основном дизестезиями и парестезиями и в целом носили обратимый характер. При назначении низких доз антител к ФРН частота неблагоприятных реакций была такой же, как и при использовании плацебо, но эффективность лечения оказалась значительно ниже.

Комбинированная терапия танезумабом и НПВП не имела существенных преимуществ по эффективности в сравнении с монотерапией танезумабом и сопровождалась достоверно большим числом неблагоприятных реакций [55]. Частота развития быстропрогрессирующего ОА и потребность в протезировании суставов была выше у больных, получавших танезумаб, в сравнении с плацебо. Принимая во внимание эти данные Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, US FDA) в 2012 г. наложила частичный запрет на исследования, посвященные применению ингибиторов ФРН при ОА. Запрет был снят в 2015 г., после того как были представлены экспериментальные данные о безопасности этих средств.

#### Воздействие на центральные механизмы формирования боли

В большинстве существующих рекомендаций по лечению ОА в качестве препарата выбора для начала медикаментозной терапии предлагается использовать ацетаминофен (АА). Несмотря на длительное применение в клинической практике, механизм его действия точно не установлен. Ранее считалось, что он влияет на периферические звенья патологического процесса, подавляя активность ЦОГ. Од-

<sup>1</sup>Артофиш (ООО «ФармОушен Трейд», Россия).

## О Б З О Р Ы

нако противовоспалительный эффект АА у человека в основном нейтрализуется гидропероксидазами. Позднее было показано, что АА может обладать центральным эффектом, действуя на нисходящие серотонинергические пути [56]. АА метаболизируется до каннабиоидного соединения, которое десенсибилизирует центральные ваниллоидные рецепторы. Ранее считалось, что АА может быть сопоставим по эффективности с НПВП. Однако, по данным опубликованного позднее метаанализа, его анальгетический эффект оказался гораздо слабее [57].

К числу препаратов, способных повлиять на центральные механизмы боли при ОА, относятся также ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина. Так, в рандомизированном плацебоконтролируемом испытании дулоксетин обеспечивал существенное уменьшение боли и улучшение функционального статуса у больных ОА коленных суставов [58]. Эти данные нашли подтверждение и в других исследованиях. Поэтому препарат был разрешен для лечения боли при ОА. В то же время при анализе результатов плацебоконтролируемых исследований было показано, что при его назначении повышается частота тошноты, запора, гипергидроза и слабости в сравнении с плацебо. Иногда дулоксетин индуцирует и более тяжелые реакции, такие как серотониновый синдром, особенно при назначении с другими препаратами, влияющими на уровень серотонина [59].

Лечебная физкультура (ЛФК) является одним из основных компонентов лечения хронической боли при ОА. Фи-

зическая нагрузка может стимулировать высвобождение  $\beta$ -эндорфина из гипофиза и гипоталамуса [60]. По данным публикаций, которые анализировались в большом систематическом обзоре, ЛФК при ОА суставов нижних конечностей обеспечивает существенное уменьшение боли и функциональных нарушений [61]. Анальгетический эффект может быть получен и при использовании психологических методов воздействия. М.Т. Smith и соавт. [62] использовали когнитивную поведенческую терапию для лечения больных ОА, страдавших бессонницей. На фоне такой терапии наблюдалось существенное уменьшение боли, которое сопровождалось улучшением сна. Однако модуляция обусловленной боли при этом существенно не менялась.

На сегодняшний день хроническая боль, связанная с развитием ОА, представляет собой серьезную проблему, особенно для развитых стран. Она является ведущим симптомом заболевания, и ее возникновение рассматривается как многокомпонентный процесс, в котором участвует целый комплекс патологических механизмов. Среди них можно выделить изменения, непосредственно обусловленные разрушением хрящевой ткани и связанным с ним реактивным воспалением, а также нарушение периферических механизмов восприятия боли и центральных механизмов формирования болевых ощущений. Вероятно, оптимальный терапевтический эффект может быть получен при уточнении индивидуальных особенностей формирования боли у каждого конкретного пациента.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–8. [Alexseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
2. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–50. [Alexseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
3. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50–7. [Zaitseva EM, Alexseeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867
4. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1513-7.
5. Neogi T, Felson D, Niu J, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ*. 2009 Aug 21;339:b2844. doi: 10.1136/bmj.b2844.
6. Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Oct;14(10):1033-40.
7. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D, et al. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3018-27. doi: 10.1002/art.38778.
8. McKelvey L, Shorten GD, O'Keefe GW. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J Neurochem*. 2013 Feb;124(3):276-89. doi: 10.1111/jnc.12093
9. Isola M, Ferrari V, Miolo A, et al. Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2011;24(4):279-84. doi: 10.3415/VCOOT-10-04-0051.
10. Pecchi E, Priam S, Gosset M, et al. Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 20;16(1):R16. doi: 10.1186/ar4443.
11. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1852-61. doi: 10.1093/rheumatology/keq188.
12. Svensson P, Cairns BE, Wang K, Arendt-Nielsen L. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain*. 2003 Jul;104(1-2):241-7.
13. König C, Zharsky M, Möller C, et al. Involvement of peripheral and spinal tumor necrosis factor  $\alpha$  in spinal cord hyperexcitability during knee joint inflammation in rats. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):599-609. doi: 10.1002/art.38271
14. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, et al. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):535-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201047.
15. Takeshita M, Nakamura J, Ohtori S, et al. Sensory innervation and inflammatory cytokines in hypertrophic synovia associated

## О Б З О Р Ы

- with pain transmission in osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1790-5.
16. Lee YC, Lu B, Bathon JM, et al. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):320-7. doi: 10.1002/acr.20373.
17. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, et al. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2907-16. doi: 10.1002/art.34466.
18. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Nov;9(11):654-64. doi: 10.1038/nrrheum.2013.
19. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010 Jun;149(3):573-81. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003.
20. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain*. 2015 Jan;156(1):55-61. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000022.
21. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000 Oct;88(1):69-78.
22. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1345-54.
23. Monfort J, Pujol J, Contreras-Rodriguez O, et al. Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jun 21;148(12):539-547. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.036
24. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain*. 2014 Aug;155(8):1547-54. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.032
25. Egsgaard LL, Eskehave TN, Bay-Jensen AC, et al. Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. *Pain*. 2015 Jan;156(1):96-107. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000011
26. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, et al. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1786-94.
27. Finan PH, Quartana PJ, Smith MT. Positive and negative affect dimensions in chronic knee osteoarthritis: effects on clinical and laboratory pain. *Psychosom Med*. 2013 Jun;75(5):463-70. doi: 10.1097/PSY.0b013e31828ef1d6.
28. Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, Peschard MJ, Anfeld M, Richard M, Vignon E: Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 May;8(3):207-12.
29. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290-8.
30. Shikhman AR, Kuhn K, Alaaeddine N, Lotz M. N-acetylglucosamine prevents IL-1 beta-mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol*. 2001 Apr 15;166(8):5155-60.
31. Igarashi M, Kaga I, Takamori Y, et al. Effects of glucosamine derivatives and uronic acids on the production of glycosaminoglycans by human synovial cells and chondrocytes. *Int J Mol Med*. 2011 Jun;27(6):821-7. doi: 10.3892/ijmm.2011.662. Epub 2011 Mar 31.
32. Wen ZH, Tang CC, Chang YC, et al. Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Sep;18(9):1192-202. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.012. Epub 2010 May 25.
33. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. Epub 2005 Sep 13.
34. Ronca G, Conte A. Metabolic fate of partially depolymerized shark chondroitin sulfate in man. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1993;13 Suppl:27-34.
35. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
36. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117.
37. Monfort J, Nacher M, Montell E, et al. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(2):71-6.
38. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
39. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28; 1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614
40. Алексеева ЛИ. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2015;(1):64-9. [Alekseeva LI. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(1):64-9. (In Russ.)].
41. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5
42. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
43. Пивненко ТН, Ковалев НН, Запорожец ТС. Биологически активная добавка к пище «Артрофиш» (в помощь практическому врачу). Москва: Издательский дом Академии Естествознания; 2015. 65 с. [Pivnenko TN, Kovalev NN, Zaporozhets TS. *Biologicheski aktivnaya dobavka k pishche «Artrifish» (v pomoshch' prakticheskomu vrachu)* [Biologically active additive to food «Artrifish» (to help the practical doctor)]. Moscow: Izdatel'skii dom Akademii Estestvoznaniya; 2015. 65 p.]
44. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Sordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004 Dec 4;329(7478):1317.
45. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN i dr. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
46. Kienzler JL, Gold M, Nollevaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):50-61. doi: 10.1177/0091270009336234.
47. Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, et al. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 May;31(5):537-41.
48. Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of

## О Б З О Р Ы

- nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994 Jan;268(1):144-51.
49. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain.* 2009 Jun;143(3):238-45. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008
50. Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging.* 1995 Oct;7(4):317-28.
51. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011 Oct;107(4):490-502. doi: 10.1093/bja/aer260.
52. Bode AM, Dong Z. The two faces of capsaicin. *Cancer Res.* 2011 Apr 15;71(8):2809-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3756.
53. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol.* 1992 Apr;19(4):604-7
54. Schnitzer TJ, Marks JA. A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23 Suppl 1:S8-17. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.003
55. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings EL, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1202-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204905.
56. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth.* 2008 Oct;18(10):915-21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x.
57. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004257
58. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract.* 2011 Jan-Feb;11(1):33-41. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00401.x.
59. Brunton S, Wang F, Edwards SB, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf.* 2010 May 1;33(5):393-407. doi: 10.2165/11319200-000000000-00000
60. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijk J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician.* 2012 Jul;15(3 Suppl):ES205-13.
61. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ.* 2013 Sep 20;347:f5555. doi: 10.1136/bmj.f5555.
62. Smith MT, Finan PH, Buenaver LF, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1221-33. doi: 10.1002/art.39048

Поступила 20.07.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.