

АУТОИММУННЫЕ КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ВОЗМОЖНОСТИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

© 2019 г. В. С. Ширинский

E-mail: valery.shirinsky@gmail.com

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной
и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия*

Поступила: 15.03.2019. Принята: 02.04.2019

В обзоре материалов собственных исследований обсуждаются проблемы терапии коморбидных заболеваний на примере ревматоидного артрита (РА), остеоартрита (ОА), характеризующихся высоким риском атеросклероза. Обосновывается использование препаратов, направленных на центральные межмолекулярные узлы, регулирующие процессы воспаления, липидного обмена, иммунные реакции и фитопрепаратов с разными терапевтическими мишенями. Приводятся результаты клинических испытаний эффективности, безопасности, фармакодинамики этих препаратов у больных РА и ОА с высоким риском развития атеросклероза. Использование фенофибрата и симвастатина у больных РА показало их клиническую эффективность и безопасность. Эффект от лечения ассоциировался с противовоспалительным, антиатерогенным действием. Прием фенофибрата больными эрозивным ОА оказывал болеутоляющее действие, вызывал уменьшение показателей воспаления, липидкорректирующие и иммуномодулирующие эффекты. Клинический эффект и плеiotропные свойства фенофибрата выявлены при другом фенотипе ОА – диабет-ассоциированным ОА. Результаты клинических испытаний сабельника болотного и куркумы у больных ОА с метаболическим синдромом (МС), свидетельствуют об их эффективности, безопасности и многоцелевом действии. Использование препаратов, направленных на межмолекулярные узлы – мишени и фитопрепаратов с плеiotропным действием является перспективными, патогенетически обоснованными методами фармакотерапии аутоиммунных артропатий с высоким риском коморбидности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартрит, коморбидность, атеросклероз, симвастатин, фенофибрат, сабельник, куркума

DOI: 10.31857/S102872210007005-0

Адрес: 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунофармакологии. Ширинский Валерий Степанович. Тел. +7(383)2282547.

E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Автор:

Ширинский В. С., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия.

Основной причиной смертности больных аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) является раннее формирование и быстрое прогрессирование коморбидной патологии – атеросклеротического поражения сосудов. Поиск методов профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений является не менее актуальной про-

блемой, чем разработка новых методов фармакотерапии основных болезней.

При хроническом воспалении изменения в иммунной системе сопряжены с изменениями липидного обмена, обусловленные активностью ГМГ Ко А – редуктазы и активностью ядерных рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR). Результатом вмешательства на такие узловы элементы является плеiotропное действие, приводящее к клиническому эффекту основного и сопутствующих заболеваний. Помимо селективных препаратов с многоцелевым действием, плеiotропные эффекты оказывают фитопрепараты с разными терапевтическими мишенями [1].

Цель исследования. Оценка эффективности, безопасности и фармакодинамики применения препаратов с многоцелевым действием у боль-

ных РА и ОА с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических испытаниях приняли участие больные с РА и ОА. Первичной конечной точкой у больных РА было изменение индекса активности болезни с 28-суставным счетом (DAS28). У больных ОА первичной конечной точкой был уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Вторичные конечные точки – оценка функционального статуса суставов по шкалам KOOS, WOMAC и др. Содержание IL-6, IL-18, IL-10 и других биомаркеров в сыворотке ПК определяли методом ИФА.

Статистический анализ. Описательная статистика представлена средней арифметической и ее ошибкой. Различия между средними величинами оценивалось с помощью парного t-критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 66 пациентов с РА сравнивалась клиническая эффективность применения симvastатина и фенофибрата в течение 12 недель. Оба препарата снижали показатели DAS28 к концу лечения, умеренный EULAR-ответ и ACR20-ответ при приеме фенофибрата выявлялись в полтора раза чаще, чем при приеме симvastатина. Оба препарата снижали уровень иммунологических маркеров атеросклероза – СРБ и IL-6. Симvastатин снижал уровень сывороточного IL-17, содержание холестерина липопротеидов низкой плотности и увеличивал содержание холестерина липопротеидов высокой плотности. У больных, получавших фенофибрат, снижался уровень триглицеридов [2]. Терапия фенофибратом больных эрозивным остеоартритом (ЭОА), приводила к уменьшению уровня боли и активности болезни, снижению содержания СРБ и СОЭ. Клинический ответ, по критериям OMERACT-OARSI, выявлен у 57,14% пациентов и был сопряжен с уменьшением содержания в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов, IL-10 [3]. Фенофибрат использован в лечении диабет-ассоциированного остеоартрита (ДАОА). В рандомизированных, прекрестных, клинических испытаниях участвовала 21 женщина с ДАОА. Фенофибрат не уступал хондроитин сульфату по влиянию на уровень боли и функцию суставов, нормализовал липидный профиль, уменьшал СОЭ [4].

Изучена эффективность и безопасность применения сабельника болотного (СБ) у больных с ДАОА. СБ хорошо переносился, оказывал анальгетический эффект, уменьшал выраженность постоянной боли, улучшал функцию суставов и общее состояние здоровья, обладал липидкорректирующим, противовоспалительным, антиатерогенным действием. 11 больных ОА с метаболическим синдромом получали куркуму в суточной дозе 120 мг в течение 12 недель. Препарат снижал уровень боли, показатели качества жизни, уменьшал концентрации в сыворотке ПК гистамина, неоптерина и повышал адипонектина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у больных различными воспалительными артропатиями с высоким риском развития атеросклероза терапия, направленная на модуляцию функции центральных узлов межмолекулярных взаимодействий эффективна и безопасна. Препаратами выбора являются фитопрепараты, компоненты которой взаимодействуя с разными мишенями, обуславливают плеiotропный клинический эффект основного и коморбидных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ширинский В. С., Ширинский И. В. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 4. С. 13–21. [Shirinsky I. V., Shirinsky V. S. Hub therapy as a new opportunity for treatment of comorbid diseases. // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal, 2014, Vol. 29, no. 4, pp. 13–21. (In Russ.)] 23.
2. Ширинский И. В., Калиновская Н. Ю., Ширинский В. С. Плеiotропное действие симvastатина и фенофибрата у больных ревматоидным артритом: сравнительное исследование. Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 121–128. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-121-128 [Shirinsky I. V., Kalinovskaya N. Yu., Shirinsky V. S. Pleiotropic effects of simvastatin and fenofibrate in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 121–128. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-121-128].
3. Shirinsky I. V., Shirinsky V. S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. Rheumatol. Int., 2014, Vol. 34, no. 5, pp. 613–616
4. Ширинский В. С., Казыгашева Е. В., Калиновская Н. Ю., Ширинский И. В. Клиническая эффек-

тивность и безопасность применения агониста PPAR α фенофибрата у больных с диабет-ассоциированным остеоартритом: перекрестное пилотное исследование. Медицинская иммунология. 2017;19(2):165–174. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-165-174>. [Shirinsky V.S., Kazygash-

va E.V., Kalynovskaya N.Yu., Shirinsky I.V. Clinical efficiency and safety of Fenofibrate, a PPAR α agonist, in the patients with diabetes-associated osteoarthritis: a cross-over pilot study, Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 165–174. doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-165-174].

AUTOIMMUNE COMORBID DISORDERS – THE OPPORTUNITIES OF RATIONAL TREATMENT

© 2019 V. S. Shirinsky

E-mail: valery.shirinsky@gmail.com

Federal State Budgetary Scientific Institution, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Received: 15.03.2019. **Accepted:** 02.04.2019

In this review of our own data we discuss the problems of the treatment of comorbid conditions using osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis as examples. We provide a rationale for the use of drugs targeting central molecular nodules which regulate inflammation, immune reactions, lipid homeostasis, and herbal medicines directed on various targets. The results of clinical studies evaluating efficacy, safety and pharmacodynamics of these drugs are presented. The use of fenofibrate and simvastatin in rheumatoid arthritis was effective and well tolerated and was associated with anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. The use of fenofibrate in patients with erosive OA was associated with the reduction of pain, decreased markers of inflammation and had lipid modulating and immune modulating effects. Clinical efficacy and pleiotropic effects of fenofibrate were also observed in other OA phenotype – diabetes-associated OA. The results of clinical trials evaluating herbs *Comarum Palustrae* and *Curcuma longa* in OA with metabolic syndrome showed their efficacy, safety and pleiotropic effects. The use of drugs targeting molecular hubs and herbal treatments are promising and pathogenetically based approaches to the treatment of autoimmune arthropathies with high risk of comorbidity.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, comorbidity, atherosclerosis, simvastatin, fenofibrate, *comarum palustrae*, *curcuma*

Author:

Shirinsky V. S., professor, MD, PhD, main scientist, laboratory of clinical immunopharmacology, Federal State Budgetary Scientific Institution, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia.