

# ПЛЕЙОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ СИМВАСТАТИНА И ФЕНОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С.

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

**Резюме.** У 66 пациентов с активным РА, получающих стабильные дозы DMARD, сравнивалась клиническая эффективность и безопасность применения симvastатина в дозе 40 мг однократно в сутки в течение 12 недель (33 больных – 1 группа) и фенофибрат 145 мг в сутки в течение 12 недель (33 больных – 2 группа). Первичной конечной точкой было изменение индекса активности болезни с 28-суставным счетом (Disease Activity Score with 28 joint count, DAS28). Симvastатин и фенофибрат статистически значимо снижали показатели DAS28 к концу лечения, умеренный EULAR-ответ и ACR20-ответ при приеме фенофибрат выявлялись в полтора раза чаще, чем при приеме симvastатина. Серьезных нежелательных явлений в обеих группах больных не зарегистрировано. Клинический эффект был ассоциирован с плеiotропным действием как симvastатина, так и фенофибрат. Оба препарата, помимо противовоспалительного действия, снижали уровень иммунологических маркеров атеросклероза – СРБ и IL-6. У пациентов, принимавших симvastатин по окончании курса терапии, зарегистрировано снижение уровня сывороточного IL-17. В обеих группах больных содержание IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в сыворотке ПК в конце лечения не изменилось. Прием препаратов не влиял на уровень общего холестерина сыворотки, терапия симvastатином снижала содержание холестерина липопротеидов низкой плотности и увеличивала содержание холестерина липопротеидов высокой плотности. У больных, получавших фенофибрат, отмечено снижение уровня триглицеридов. Заключение, что симvastатин и фенофибрат у больных РА с высоким риском развития атеросклероза, не адекватно отвечающих на прием стандартных DMARD, являются препаратами выбора. Разработка показаний для приема каждого из них требует более масштабных сравнительных исследований.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, симvastатин, фенофибрат, DAS28, плеiotропный эффект

## PLEIOTROPIC EFFECTS OF SIMVASTATIN AND FENOFIBRATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A COMPARATIVE STUDY

Shirinsky I.V., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky V.S.

Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** We compared clinical efficacy and safety of simvastatin (40 mg daily) for 12 weeks (n = 33, group 1) vs fenofibrate (145 mg daily) for 12 weeks (n = 33, group 2) in patients with active RA taking stable doses of

### Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (923) 107-51-00.  
Факс: 8 (383) 228-25-47.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

### Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.  
Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630047, Russian Federation, Novosibirsk,  
Yadrintsevskaya str., 14.  
Phone: 7 (923) 107-51-00.  
Fax: 7 (383) 228-25-47.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

### Образец цитирования:

И.В. Ширинский, Н.Ю. Калиновская, В.С. Ширинский  
«Плеiotропное действие симvastатина  
и фенофибрат у больных ревматоидным артритом:  
сравнительное исследование» // Медицинская  
иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 121–128.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-121-128  
© Ширинский И.В. и соавт., 2019

### For citation:

I.V. Shirinsky, N.Yu. Kalinovskaya, V.S. Shirinsky  
“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  
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-121-128

DMARDs. Changes in the Disease Activity Score (DAS28) with 28 joints count was the primary endpoint. Both simvastatin and fenofibrate treatment resulted in statistically significant decrease in DAS28 scores, the patients taking fenofibrate developed moderate EULAR and ACR20 responses 1.5 times more frequently than the patients taking simvastatin. There were no serious adverse events in either group. Clinical response was associated with pleiotropic effects, both in simvastatin- and fenofibrate-treated groups. Both drugs resulted in decrease of atherosclerosis immunological markers (CRP and IL-6 levels). At the end of treatment, we observed a decrease in serum IL-17 in patients taking simvastatin. No changes in serum IL-8, TNF $\alpha$ , and IFN $\gamma$  were observed in both groups. The total cholesterol concentrations did not change, whereas simvastatin treatment resulted in decreased serum LDL cholesterol, while increasing serum HDL cholesterol levels. There was a decrease of triglyceride concentrations in patients taking fenofibrate. In conclusion, simvastatin and fenofibrate can be considered as drugs of choice in RA patients with high risk of atherosclerosis who do not respond to conventional DMARDs. There is a need for larger comparative studies, in order to define detailed guidelines for their use.

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, simvastatin, fenofibrate, DAS28, pleiotropic effect*

## Введение

В последние десятилетия все большее внимание клиницистов разных специальностей, сотрудников органов здравоохранения, страховых компаний привлекает проблема сопутствующих заболеваний — коморбидность (полипатии). Оказалось, что наличие у больного более двух-трех заболеваний является, скорее, правилом, чем исключением [1, 2]. Коморбидные заболевания существенно меняют клинические проявления болезней входящих в полипатию, характер и тяжесть их осложнений, что затрудняет диагностику, прогноз и лечение [3, 4]. Особые формы коморбидных заболеваний синтропии, вероятно, имеют сходные генетические, эпигенетические, патогенетические механизмы, и их фенотип не есть простая сумма отдельных заболеваний [2, 5].

Ревматоидный артрит (РА), псориаз, другие аутоиммунные заболевания являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Основной причиной их развития является раннее формирование и ускоренное прогрессирование синтропной коморбидной патологии — атеросклеротического поражения сосудов, обуславливающего развитие инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти [7]. При хроническом воспалении изменения в иммунной системе сопряжены с изменениями липидного обмена в крови, печени, жировой и других тканях [8]. Описаны два основных механизма интеграции метаболизма липидов и иммунного ответа. Первый связан с активностью фермента 3-гидрокси-3-метил коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), участвующего в синтезе холестерина, продуктов его промежуточного обмена—изопреноидов [9]. Второй — с активностью ядерных рецепторов, активируемых пероксисомным пролиферато-

пом  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) [10]. Предполагается, что нарушение функции этих структур — фермента и ядерного рецептора — лежит в основе общности патогенеза аутоиммунных заболеваний и атеросклероза и является основанием для применения препаратов, модулирующих эти мишени и обладающих многоцелевым действием.

К числу этой группы препаратов можно отнести ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы (статины) и агонисты PPAR $\alpha$  (фибраты) [9, 10], благодаря наличию у них не только липидкорректирующих и антиатерогенных свойств, но и противовоспалительных, иммуномодулирующих и других фармакологических эффектов. Ранее нами было показано, что применение фенофибрата у больных РА приводило к двенадцатой неделе лечения к статистически значимому уменьшению воспаления в суставах, снижению СОЭ, уровня С-реактивного протеина, IL-6, триглицеридов в сыворотке ПК [11].

Прием другого препарата с плейотропным действием, симвастина, на фоне применения стандартных болезнь-модифицирующих препаратов (DMARD), больными РА также уменьшал выраженность воспаления в суставах, показатели активности системного воспаления, содержание IL-6, IL-17 в конце двенадцатой недели лечения [12]. Итак, оба препарата продемонстрировали многоцелевое действие, хорошую переносимость, однако остается неясным, какому из них следует отдать предпочтение в лечении.

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку клинической эффективности и безопасности применения симвастина и фенофибрата, различий их фармакодинамики у больных РА, принимающих стандартные DMARD с сохраняющейся активностью воспаления.

## Материалы и методы

В открытое сравнительное исследование было включено 66 пациентов с активным РА. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИФКИ. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия.

Основными критериями включения были:

- возраст от 18 до 60 лет;
- РА, удовлетворяющий пересмотренным критериям Американской коллегии ревматологов 1987 года [13];
- активный РА, определяемый с числом припухших суставов  $\geq 6$  и одним из перечисленных ниже критериев:
  - количество болезненных суставов  $\geq 9$ ;
  - утренняя скованность  $\geq 30$  минут;
  - СОЭ  $\geq 28$  мм/час.

Пациенты могли получать любые DMARD (Disease-modifying anti rheumatic drugs) в стабильной дозировке за 1 месяц до включения в исследование. В течение всего времени наблюдения запрещалось увеличивать дозу DMARD или принимать новые DMARD.

Дополнительно к проводимой терапии DMARD первой группе больных (33 человека) назначался симвастатин в дозе 40 мг однократно в сутки в течение 12 недель, второй группе (33 больных) — фенофибрат 145 мг в сутки в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было изменение индекса активности болезни с 28-суставным счетом (Disease activity score with 28 joint count, DAS28), основанного на числе припухших и болезненных суставов, уровне СОЭ и общей оценке состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [14]. Помимо этого, у пациентов регистрировали продолжительность утренней скованности, уровень боли по ВАШ, степень влияния артрита на качество жизни с помощью опросника состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ) [15], активность болезни, оцениваемую по ВАШ пациентом и врачом. Проводилась оценка ответа на лечение в соответствии с критериям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [16].

Визиты проводились 1 раз в 4 недели. На каждом визите осуществлялась оценка эффективности и безопасности, включавшая клиническое и лабораторное обследование, определение активности трансаминаз в сыворотке крови.

Методы определения биомаркеров (содержание СРБ, цитокинов, липидов) в сыворотке ПК описаны ранее [11, 12].

Методы статистического анализа включали описательную статистику, представленную медианой, 25 и 75 квартилями. Для сравнения непрерывных параметров использовали непараметрический критерий Манна—Уитни.

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены базовые характеристики обследованных больных. Видно, что пациенты, получавшие симвастатин, были несколько моложе лиц сравнимой группы, у них статистически значимо было больше число припухших суставов, что не привело к различиям в показателях DAS28. Помимо этого, обе группы различались по числу пациентов, получавших метотрексат, сульфасалазин и комбинированную терапию.

Из таблицы 2 следует, что прием симвастатина и фенофибрата статистически значимо снижал интегральный показатель активности РА DAS28 к концу 12 недели лечения и его компоненты: число припухших суставов и СОЭ.

Примечательно, что в группе больных, принимавших фенофибрат, снижение активности болезни по DAS28 зарегистрировано на 8 неделе лечения, а снижение СОЭ — к концу первого месяца терапии.

Следует отметить, что умеренный EULAR-ответ и ACR20-ответ при приеме фенофибрата выявлялись в полтора раза чаще, чем при приеме симвастатина.

Оба препарата хорошо переносились больными, серьезных нежелательных явлений за все время наблюдения зарегистрировано не было. У одного пациента, принимавшего фенофибрат, отмечено незначительное повышение трансаминаз, которое не потребовало отмены препарата. У двоих больных после четвертой недели приема симвастатина было выявлено повышение активности трансаминаз более трех верхних границ нормы, потребовавшее в одном случае уменьшения дозы препарата и отмены — в другом.

При оценке изменений некоторых биомаркеров в конце лечения (табл. 3) обращали на себя внимание сходство и различия фармакодинамики использованных препаратов. Так, в обеих группах больных снизился уровень системного показателя воспаления СРБ, содержание IL-6 уменьшилось в группе больных, получавших фенофибрат, а у пациентов, принимавших симвастатин, — только в подгруппе ответивших на терапию по критериям EULAR. В группе пациентов, принимавших симвастатин, по окончании курса зарегистрировано снижение уровня сывороточного IL-17, тогда как в группе срав-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАВШИХ ФЕНОФИБРАТ И СИМВАСТАТИН, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS TAKING FENOFIBRATE AND SIMVASTATIN, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Демографические и клинические характеристики Demographic and clinical characteristics	Фенофибрат Fenofibrate n = 33	Симвастатин Simvastatin n = 33
Возраст, лет Age, years	61,6 (54,0-65,1)	51 (46-68)
Мужчины Males	5 (15,1%)	4 (12,2%)
Женщины Females	28 (84,8%)	29 (87,8%)
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	8,1 (2,3-19,5)	8 (3-13)
Клинические показатели Clinical parameters		
DAS28	6,2 (5,6-6,9)	6, 7 (6,1-7,5)
Число припухших суставов Swollen joint count	7 (6-12)	11 (8-14)*
Утренняя скованность, мин Morning stiffness, min	220 (140-650)	150 (65-430)
Оценка уровня боли (ВАШ), мм VAS pain, mm	51 (40-61)	55 (42-65)
Оценка активности заболевания врачом (ВАШ), мм VAS physician assessment of disease activity, mm	53 (49-66)	60,5 (51-70)
Оценка общего состояния здоровья пациентом (ВАШ), мм VAS physician assessment of global health, mm	54 (46,0-69,5)	60 (51-70)
Оценка активности заболевания пациентом (ВАШ), мм VAS patient assessment of global health, mm	58 (49-66)	66,6 (50-75)
Оценка по шкале HAQ HAQ scale assessment	1,62 (1,1-2,1)	1,62 (1,07-2,00)
Прием болезнь-модифицирующих препаратов Disease modifying anti-rheumatic drugs		
Метотрексат Methotrexate	31 (93,9%)	21(63,6%)
Сульфасалазин Sulfasalazine	1 (3,03%)	8 (24,3%)
Азатиоприн Azathioprine	1 (3,03%)	0
Комбинированная терапия Combination therapy	0	4 (12,1%)
Лабораторные показатели Laboratory parameters		
СОЭ ESR	43 (30-58)	39 (28-59)

Примечание. Число больных, получавших DMARD, дано в абсолютных и относительных значениях,

\* –  $p < 0,05$ .

Note. Numbers of patients receiving DMARDs are given in absolute and relative terms; \*,  $p < 0.05$ .

**ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА И ФЕНОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ РА, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 2. CLINICAL EFFICACY OF SIMVASTATIN AND FENOFIBRATE IN PATIENTS WITH RA, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Parameters	Неделя 0 лечения симвастатином Week 0 of simvastatin treatment (n = 33)	Неделя 12 лечения симвастатином Week 12 of simvastatin treatment (n = 33)	Неделя 0 лечения фенофибратом Week 0 of fenofibrate treatment (n = 33)	Неделя 12 лечения фенофибратом Week 12 of fenofibrate treatment (n = 33)
DAS28	6,7 (6,1-7,5)	5,7 (5,2-6,7)*	6, 2 (5,6-6,9)	4,8 (2,7-5,8)*
Число припухших суставов Swollen joint count	11 (8-14)	8 (5-13)*	7 (6-12)	3 (0-8)*
Число болезненных суставов Tender joint count	20 (14-26)	13 (8-20)	18 (9-24)	13 (3-19)*
СОЭ (мм/час) ESR (mm/h)	39 (28-59)	30 (16-46)*	37 (30-58)	14 (5-28)*
HAQ	1,75 (1,31-2,19)	1,31 (1,00-1,81)*	1,62 (1,16-2,11)	1,22 (1,05-1,60)*

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Note. \*,  $p < 0.05$ .

**ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ СРБ, IL-6, IL-17 В СЫВОРОТКЕ ПК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФЕНОФИБРАТОМ И СИМВАСТАТИНОМ В ДИНАМИКЕ, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 3. SERUM CONCENTRATIONS OF CRP, IL-6, AND IL-17 DURING TREATMENT WITH FENOFIBRATE AND SIMVASTATIN, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Parameters	Неделя 0 лечения симвастатином Week 0 of simvastatin treatment (n = 33)	Неделя 12 лечения симвастатином Week 12 of simvastatin treatment (n = 33)	Неделя 0 лечения фенофибратом Week 0 of fenofibrate treatment (n = 33)	Неделя 12 лечения фенофибратом Week 12 of fenofibrate treatment (n = 33)
СРБ, мг/л CRP, mg/l	21 (15,4-42,3) n = 33	13,3 (8,4-19,6) n = 33*	20,35 (16,7-39,2) n = 33	12,2 (10,2-21,5) n = 33*
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	26,7 (11,4-41,1) n = 11	9,5 (5,6-26,8) n = 11*	17,5 (10,2-27,5) n = 33	10,6 (6,4-15,5) n = 33*
IL-17, пг/мл IL-17, pg/ml	140,3 (70,1-202,4) n = 33	79,3 (14,6-123,2) n = 33*	115,6 (54,0-156,6) n = 33	89,3 (66,4-141,0) n = 33

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Note. \*,  $p < 0.05$ .

нения изменения этого показателя в динамике лечения не выявлено. В обеих группах больных содержание IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в сыворотке ПК в конце лечения не изменилось.

Примечательно, что оба препарата не влияли на уровень общего холестерина сыворотки,

однако на субфракции липидов действовали неодинаково. После лечения симвастатином зарегистрировано снижение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и увеличение холестерина липопротеидов высокой плотности [17]. У больных, получавших фенофибрат,

в конце лечения отмечено снижение уровня триглицеридов [11]. Это далеко не полные сведения о фармакодинамике имвастатина и фенофибрат, и в результате дальнейших исследований, можно ожидать другие сходства и различия в точках приложения препаратов. Важно главное: препараты, один из которых является антагонистом фермента, а другой — агонистом ядерного гормонального рецептора, при использовании у больных РА оказали плеiotропное фармакологическое действие — противовоспалительное, иммуномодулирующее и липидкорректирующее. Учитывая, что СРБ и IL-6 являются иммунологическими маркерами атеросклероза [18], и их содержание в сыворотке к концу лечения снизилось в обеих группах, можно говорить еще об одном свойстве симвастатина и фенофибрат у больных РА — антиатерогенном. Следует отметить, что прием фенофибрат был более эффективен, поскольку умеренный EULAR-ответ и ACR20-ответ на фенофибрат регистрировались в полтора раза чаще, чем на прием симвастатина. Различия клинической эффективности объясняются, вероятно, различиями молекулярных мишеней и механизмов противовоспалительного действия препаратов [9, 10].

Молекулярные механизмы противовоспалительного действия агонистов PPAR $\alpha$  связывают с подавлением активности NF- $\kappa$ B [10]. Помимо этого, агонисты PPAR $\alpha$  способны уменьшать продолжительность воспаления за счет снижения действия его лиганда лейкотриена, который является мощным провоспалительным медиатором и хемоаттрактантом. Предполагается наличие у PPAR $\alpha$  агонистов еще одного фармакологического эффекта — противоостеопоретического, вследствие ингибиции активности остеокластов [19]. Клиническую значимость этого эффекта еще предстоит выяснить.

В последнее десятилетие получены данные об ингибирующем действии статинов на разнообразные функции клеток иммунной системы — субпопуляции лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров, нейтрофилов, а также эндотелиоцитов [9]. Иммуномодулирующие эффекты статинов обусловлены снижением содер-

жания промежуточных продуктов синтеза холестерина — изопреноидов. Они осуществляют пренилирование ряда внутриклеточных белков, выполняющих роль «молекулярных переключателей» и участвующих в процессах пролиферации, дифференцировки и направленного движения разных клеток, реализующих воспаление и иммунный ответ. Кроме того, статины подавляют презентацию антигена и смещают баланс Т-хелперов в сторону усиления активности Т-хелперов второго типа и уменьшения активности Т-хелперов первого типа. Ранее нами было показано, что статины преимущественно действуют на антиген-специфическую активацию лимфоцитов, поскольку уменьшают коллаген II-индуцированную пролиферацию мононуклеаров ПК больных РА и продукцию ими IFN $\gamma$  *in vitro* [20, 21].

Итак, представленные результаты демонстрируют принципиальную возможность лечения препаратами, направленными на узловое звено патогенеза синтропных коморбидных заболеваний, в частности РА, с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и обладающих многоцелевым действием. Условно такой вид лечения назван нами «узловая терапия» [22]. Перспективность этого терапевтического подхода очевидна, поскольку он предполагает использование у больных полипатией препаратов с селективной точкой приложения и плеiotропным эффектом, является альтернативой полипрагматии и, следовательно, уменьшает прямые затраты на лечение.

Результаты исследования позволяют предполагать, что симвастатин и фенофибрат у больных РА с дислипидемией и высоким риском развития атеросклероза, не адекватно отвечающих на стандартные DMARD, являются препаратами выбора. Определение показаний для приема каждого из них требует результатов более масштабных сравнительных исследований, которые бы учитывали не только их эффективность, безопасность, фармакодинамику, но и фармакоэкономическое преимущество, а также предпочтения пациентов.

## Список литературы / References

1. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А., Арьев А. П. Коморбидные мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтологии, 2011. Т. 24, № 4. С. 612-619. [Aryeva G.T., Sovetkina N.V., Ovsyannikova N.A., Aryev A.P. Comorbid multimorbid states in geriatrics (review). *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*, 2011, Vol. 24, no. 4, pp. 612-619. (In Russ.)]
2. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терапевтический архив, 2002. № 5. С. 57-60. [Nasonov E.L. Immunological markers of atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, no. 5, pp. 57-60. (In Russ.)]
3. Ширинский В.С., Половникова О.А., Калиновская Н.Ю., Ширинский И.В. Клиническая эффективность и безопасность применения агониста рецептора пероксисомного пролифератора альфа у больных

ревматоидным артритом – открытое контролируемое исследование // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 1. С. 71-80. [Shirinsky V.S., Polovnikova O.A., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky I.V. Clinical efficacy and safety of peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists in rheumatoid arthritis: an open-label controlled study. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 1, pp. 71-80. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-1-71-80.

4. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 1. С. 7-12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2014, Vol. 29, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.)]

5. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 4. С. 13-21. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Hub therapy as a new opportunity for treatment of comorbid diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2014, Vol. 29, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)]

6. Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю., Ширинский В.С. Влияние статинов на пролиферацию лимфоцитов при ревматоидном артрите // Аллергология и иммунология, 2007. № 4. С. 380-383. [Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyova N.Yu., Shirinsky V.S. Effects of statins on lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*, 2007, no. 4, pp. 380-383. (In Russ.)]

7. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Влияние симвастатина на активность болезни и содержание холестерина субфракций липопротеидов сыворотки крови у больных ревматоидным артритом // Терапевтический архив, 2008. № 8. С. 63-65. [Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Shirinsky V.S., Kozlov V.A. Simvastatin effects on the disease activity and cholesterol content in blood serum lipoprotein subfractions in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2008, no. 8, pp. 63-65. (In Russ.)]

8. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Эффективность и безопасность симвастатина у больных ревматоидным артритом – открытое контролируемое исследование // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 477-482. [Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Shirinsky V.S., Kozlov V.A. Efficacy and safety of simvastatin in rheumatoid arthritis: an open-label, controlled study. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 477-482. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-477-482.

9. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов – новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РАМН, 2009. № 2. С. 26-32. [Shirinsky I.V., Kozlov V.A., Shirinsky V.S. The use of statins, a new approach to the treatment of autoimmune diseases. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2009, Vol. 2, pp. 26-32. (In Russ.)]

10. Ширинский И. В., Ширинский В. С. Влияние статинов на антигенспецифическую активацию лимфоцитов больных ревматоидным артритом – исследование *in vitro* // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 1. С. 77-80. [Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Effects of statins upon antigen-specific lymphocyte activation in patients with rheumatoid arthritis: an *in vitro* study. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 1, pp. 77-80. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-1-77-80.

11. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика, 2008. № 9. С. 3-9. [Puzirev V.P. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. *Meditsinskaya genetika = Scientific and Practical Journal Medical Genetics*, 2008, Vol. 9, pp. 3-9. (In Russ.)]

12. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., Medsger T.A., Mitchell D.M., Neustadt D.H., Pinals R.S., Schaller J.G., Sharp J.T., Wilder R.L., Hunder G.G. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988, Vol. 31, pp. 315-324.

13. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1980, Vol. 23, pp. 137-145.

14. Kidani Y., Bensinger S.J. Liver X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor as integrators of lipid homeostasis and immunity. *Immunol. Rev.*, 2012, Vol. 249, pp. 72-83.

15. Marti S. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur. Respir. J.*, 2006, Vol. 27, no. 4, pp. 689-696.

16. Miguel A. Comorbidity and mortality in peritoneal dialysis. *Nephron*, 2002, Vol. 90, no. 3, pp. 290-296.

17. Okamoto H., Iwamoto T., Kotake S., Momohara S., Yamanaka H., Kamatani N. Inhibition of NF-kappa B signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, Vol. 23, pp. 323-330.

18. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, Vol. 38, pp. 44-48.

19. Serio B., Sulli A., Burroni A., Cutolo M. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo*, 2003, Vol. 55, pp. 140-146.

20. Shirinsky I.V., Shirinsky V. S. Targeting nuclear hormone receptors: PPAR alpha agonists as potential disease-modifying drugs for rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheumatol.*, 2011, Vol. 2011, 937843. doi: 10.1155/2011/937843.

21. van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A., van Rijswijk M.H., van de Putte L.B., van Riel P.L. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.*, 1996, Vol. 39, pp. 34-41.

22. van Halm V., Peters M., Voskuyl A., Boers M., Lems W., Visser M. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-section study, the CARRE Investigation. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68, pp. 1395-1400.

---

**Авторы:**

**Ширинский И.В.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Калиновская Н.Ю.** — к.м.н., лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ширинский В.С.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

---

**Authors:**

**Shirinsky I.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Kalinovskaya N.Yu.**, PhD (Medicine), Laboratory Research Assistant, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shirinsky V.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 26.02.2018  
Отправлена на доработку 06.03.2018  
Принята к печати 07.03.2018

---

Received 26.02.2018  
Revision received 06.03.2018  
Accepted 07.03.2018