

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТА PPAR $\alpha$ ФЕНОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ: ПЕРЕКРЕСТНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Калиновская Н.Ю.,  
Ширинский И.В.**

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

**Резюме.** В открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании приняло участие 16 женщин с диабет-ассоциированным остеоартритом (ДАОА). Средний возраст больных был 65,54 ( $\pm 5,41$ ) лет, у них выявлялась избыточная масса тела (средний индекс массы тела – 35,82 $\pm 5,74$  кг/м<sup>2</sup>). Пациенты в течение длительного времени страдали остеоартритом (14,54 $\pm 7,6$  лет) и сахарным диабетом (13,08 $\pm 3,43$  лет). Клинические и рентгенологические признаки гонартроза выявлены у 100% пациентов, у всех больных зарегистрирована третья рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по Kellgren–Lawrence. После рандомизации одна группа больных (n = 9) принимала фенофибрат в дозе 145 мг в сутки в течение 12 недель, другая группа (n = 7) – препарат сравнения – хондроитина сульфат в дозе 1000 мг в сутки, также в течение 12 недель. Затем, после двухнедельного периода «отмывки», первая группа больных начинала прием препарата сравнения, вторая – фенофибрат. Клиническое обследование проводилось ежемесячно, а лабораторное – на первом и последнем визитах. Первичной конечной точкой был уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), вторичными конечными точками были показатели шкал KOOS, WOMAC, ICOAP и др. Также изучалось влияние фенофибрата на содержание сывороточных биомаркеров – IL-6, IL-18, IL-10, липидов, СРБ. Сравнительный эффект фенофибрата оценивался с помощью метода генерализованных оценивающих уравнений (generalized estimating equation, GEE) с коррекцией по последовательности назначенной терапии.

Установлено, что клинический эффект от приема фенофибрата больными ДАОА не отличался от эффекта хондроитина сульфата. Однако фенофибрат обладал более широким спектром действия, нормализуя липидный профиль. Так, прием фенофибрата был ассоциирован с повышением содержания ЛПВП ( $\beta$ -коэффициент = -0,19, p = 0,02), уменьшением уровня общего холестерина ( $\beta$ -коэффициент = -0,78, p = 0,01), и триглицеридов ( $\beta$ -коэффициент = -0,85, p = 0,002). Помимо этого, прием фенофибрата был ассоциирован с уменьшением лабораторного показателя системного воспаления СОЭ ( $\beta$ -коэффициент = -7,76, p = 0,01). Изменения содержания цитокинов после курса терапии фенофибратом не отличались от изменений при приеме препарата сравнения.

### **Адрес для переписки:**

*Ширинский Валерий Степанович  
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: valery.shirinsky@gmail.com*

### **Address for correspondence:**

*Shirinsky Valery S.  
Research 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: valery.shirinsky@gmail.com*

### **Образец цитирования:**

*В.С. Ширинский, Е.В. Казыгашева, Н.Ю. Калиновская,  
И.В. Ширинский «Клиническая эффективность  
и безопасность применения агониста PPAR фенофибрата  
у больных с диабет-ассоциированным остеоартритом:  
перекрестное пилотное исследование» // Медицинская  
иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 165-174.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-165-174*

© Ширинский В.С. и соавт., 2017

### **For citation:**

*V.S. Shirinsky, E.V. Kazygashева, N.Yu. Kalynovskaya,  
I.V. Shirinsky "Clinical efficiency and safety of Fenofibrate,  
a PPAR 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*

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-2-165-174

Заключается, что результаты этого пилотного исследования дают основания для дальнейшего изучения эффективности и плеiotропного действия агонистов PPAR $\alpha$  в масштабных контролируемых клинических испытаниях.

*Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, сахарный диабет 2 типа, рецепторы активируемые пероксисомным пролифератором  $\alpha$ , липиды, цитокины, воспаление*

## CLINICAL EFFICIENCY AND SAFETY OF FENOFIBRATE, A PPAR $\alpha$ AGONIST, IN THE PATIENTS WITH DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS: A CROSS-OVER PILOT STUDY

Shirinsky V.S., Kazygasheva E.V., Kalynovskaya N.Yu., Shirinsky I.V.

*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

**Abstract.** Sixteen female patients with diabetes-associated osteoarthritis (DAOA) participated in an open-label, randomized, cross-over study. The mean patients' age was 65.5 ( $\pm 5.4$ ) years, the patients were obese (mean body mass index, 35.8 $\pm$ 5.7 kg/m<sup>2</sup>). They suffered from durable osteoarthritis (14.5 $\pm$ 7.6 years) associated with diabetes mellitus (13.08 $\pm$ 3.43 years). Clinical and radiographic signs of knee OA were observed in 100% of the cases, all the patients had Kellgren–Lawrence grade III radiographic changes. First group of patients (n = 9) was randomized to Fenofibrate (145 mg/day for 12 weeks), the second group (n = 7) received chondroitine sulfate (1000 mg/day for 12 weeks). Then, following a two-week washout period, the first group was switched to chondroitine sulfate and the second group, to fenofibrate. Clinical examination was performed monthly, and laboratory evaluation was performed at the baseline and by the end of each treatment course. pain level according to VAS scale was used as the primary endpoint, whereas KOOS, WOMAC, ICOAP and other scores served as secondary endpoints. We have also assessed effects of Fenofibrate upon serum biomarkers (IL-6, IL-18, IL-10, lipid profiles, and CRP concentrations). Comparative effect of Fenofibrate was evaluated by means of generalized estimating equation (GEE) models adjusted for the treatment sequence.

It was shown that clinical effects of Fenofibrate in patients with DAOA did not significantly differ from those of chondroitine sulfate. However, fenofibrate had broader spectrum of effects including improvement of lipid profiles. E.g., Fenofibrate treatment was associated with increased HDL levels ( $\beta$  coefficient, -0.19; p = 0.02), a decrease in total cholesterol ( $\beta$  coefficient, -0.78; p = 0.01), and triglycerides ( $\beta$  coefficient, 0.85; p = 0.002). In addition, Fenofibrate therapy was associated with a decrease in ESR, a laboratory biomarker of systemic inflammation ( $\beta$  coefficient, -7.76; p = 0.01). Cytokine changes following the Fenofibrate treatment did not differ from those registered after chondroitine sulfate therapy. In conclusion, the results of this pilot study provide a rationale for further studies of PPAR $\alpha$  agonists and their pleiotropic effects in large-scale controlled clinical trials.

*Keywords: osteoarthritis, comorbidity, type 2 diabetes, peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$ , lipids, cytokines, inflammation*

### Введение

Остеоартрит (ОА) является одной из актуальных проблем клинической медицины вследствие большой распространенности, а также в связи с повышенной частотой коморбидной патологии: ожирения, сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии [1, 3, 4]. Клинико-патогенетическая разнородность ОА дает основание обсуждать наличие особых субтипов болезни, в частности ОА, ассоциированного с сахарным диабетом (ДАОА) [9, 14], патогенетической роли гипергликемии, конечных продуктов гликирования и инсулинорезистентности в инициации и прогрессии этого фенотипа

ОА и сопутствующих заболеваний. Установлено, что больные ДАОА характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями суставного синдрома, который ассоциируется с более выраженными показателями системного воспаления, тяжести коморбидности и проатерогенными изменениями липидов сыворотки периферической крови [8, 10]. Большое число коморбидных заболеваний у больных ДАОА [5, 8], низкая приверженность к приему избыточного количества препаратов, которые рекомендуют разные специалисты, повышенный риск серьезных нежелательных явлений лечения требуют новых подходов к терапии больных этой группы. Ранее нами было обоснованы принципы «узловой» терапии синтропных коморбидных заболеваний, кото-

рые подразумевают поиск таких терапевтических «узлов-мишеней», которые обладают большим числом межмолекулярных связей и, благодаря этому, многоцелевыми эффектами при фармакологическом воздействии [7]. К числу таких узлов относятся ядерные рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR $\alpha$ ), фармакологическими агонистами которых являются фибраты, в частности фенофибрат. Липидкорригирующие свойства фибратов, выявленные у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [11], предполагают возможность улучшения липидного профиля при назначении препаратов этой группы и у больных ДАОА. Помимо действия фибратов на липидный обмен, установлены их противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиатерогенные свойства, в том числе при использовании у больных эрозивным ОА [25, 26]. Задачей исследования являлась оценка сравнительной эффективности, безопасности, фармакодинамики применения фенофибрата и референтного препарата хондроитина сульфат у больных ДАОА.

## Материалы и методы

В открытом рандомизированном исследовании приняло участие 16 женщин, наблюдающихся в Диабетологическом центре города Новосибирска и у ревматолога. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИФКИ, все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Основными критериями включения были:

- возраст 50-70 лет;
- диагноз ОА коленного сустава, удовлетворяющий критериям ACR [12], продолжительность болезни не имеет значения;
- установленный диагноз СД 2 типа, продолжительность болезни не имеет значения.

Больные не должны были получать нестероидные противовоспалительные и симптом-модифицирующие препараты, опиатные анальгетики в течение месяца до начала исследования и во время его проведения. Допускался прием ацетоминифена в стандартных дозировках. В качестве антидиабетического средства больные длительно получали метформин и инсулин в разных дозировках, что позволяло всем пациентам контролировать содержание глюкозы крови.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования. Как следует из рисунка, после рандомизации одна группа больных принимала фенофибрат (трайкор) 145 мг в сутки в течение 12 недель, другая группа препарат сравнения – хондроитина

сульфат в дозе 1000 мг в сутки, так же в течение 12 недель. Затем, после двухнедельного периода «отмывки», первая группа больных начинала прием препарата сравнения, вторая – фенофибрат. Продолжительность лечения после смены препарата составила 12 недель. Клиническое обследование проводилось на каждом из четырех визитов, а лабораторное – на первом и последнем визитах. Первичной конечной точкой был уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); вторичные конечные точки – оценка функционального статуса суставов по шкалам KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) (субшкалы, оценивающие симптомы, нарушение функции при обычных активностях и при занятиях спортом, изменения качества жизни) [23], WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) (субшкалы, оценивающие уровень боли, скованность, нарушение функции и суммарный балл всех субшкал) [13], характеристика постоянной боли (ICOAP) [21], число болезненных и припухших суставов. Для оценки уровня системного воспаления определяли содержание IL-6, IL-18, IL-10 (Вектор-Бест, Россия; в сыворотке ПК, с помощью стандартных наборов для ИФА, согласно инструкции фирм производителей), СРБ (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия), СОЭ методом Вестергрена (Kimased, Италия). Уровень липидов в сыворотке ПК определяли стандартным методом. Непрерывные базовые характеристики представлены в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение, т.к. эта разновидность описательной статистики является предпочтительной даже в случае ненормального распределения данных [19]. Для лонгитудинального анализа использовался метод генерализованных оценивающих уравнений (generalized estimating equations, GEE). Для оценки сравнительного влияния фенофибрата на лонгитудинальное изменение показателей использовался параметр фенофибрат\*время (как фактор). В-коэффициент для этого параметра указывает на среднее изменение показателя каждые четыре недели при приеме фенофибрата по сравнению с приемом хондроитина сульфата. GEE-модели оценивались с помощью робастных стандартных ошибок, подсчитанных с помощью метода “sandwich”. Для коррекции моделей по повторяемым измерениям применялась корреляционная структура «exchangeable». Несмотря на то, что выбор корректной корреляционной структуры является условием использования моделей GEE, метод устойчив к нарушению этого условия. Моделирование GEE проводилось с помощью пакета Zelig для R [16].

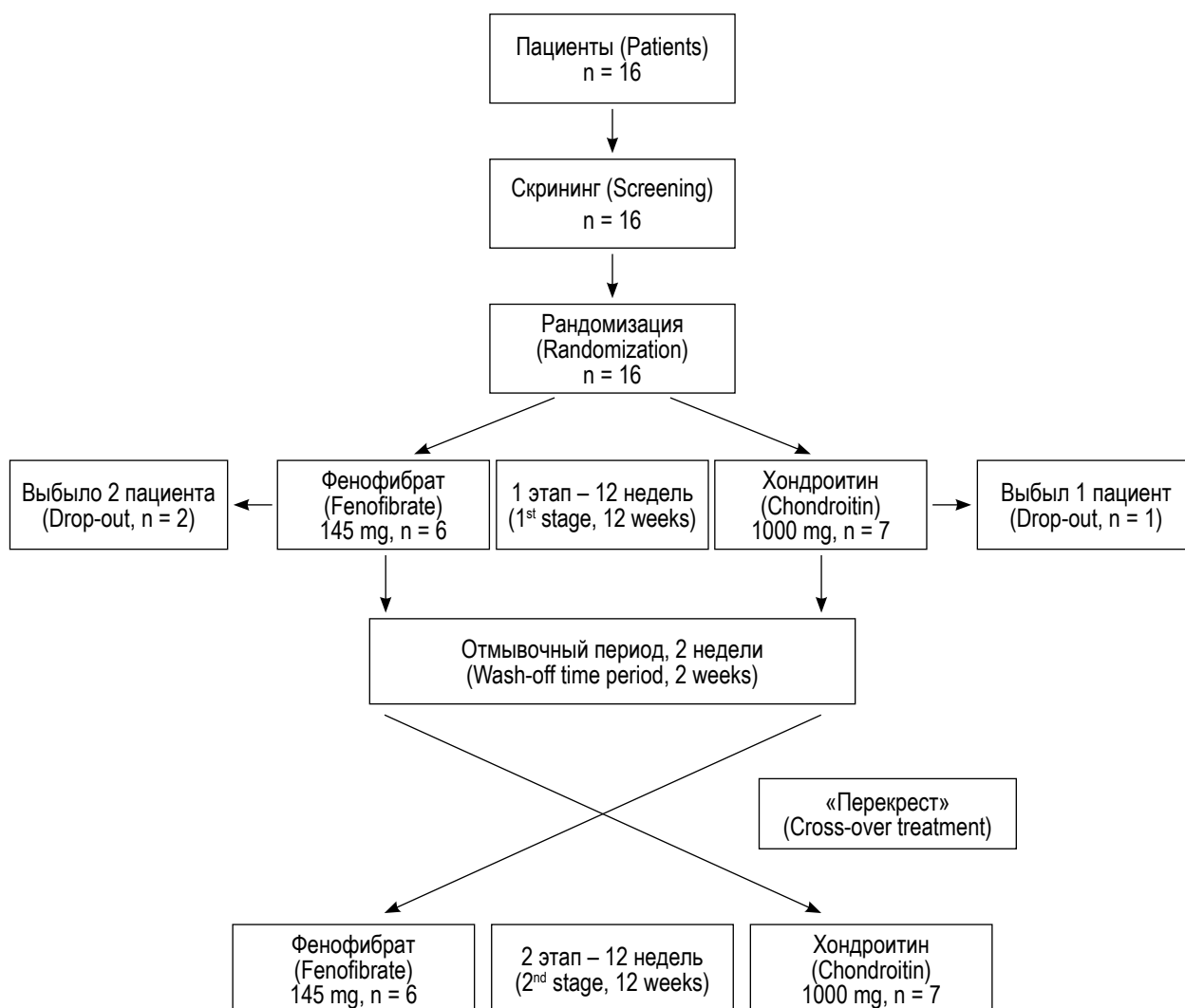


Рисунок 1. Схема исследования

## Результаты и обсуждение

Перед началом исследования была сформулирована следующая гипотеза: прием фенофибрат больными ДАОА оказывает не меньший клинический эффект, чем прием референтного препарата хондроитина сульфат, при этом первый препарат обладает плеiotропным действием.

В исследование было включено 16 пациентов. Девять человек были рандомизированы к последовательности лечения «фенофибрат–хондроитин сульфат», семь – к последовательности «хондроитин сульфат–фенофибрат». В группе с последовательностью «фенофибрат–хондроитин сульфат» одна пациентка выбыла из исследования из-за появления желудочно-кишечного дискомфорта на третьем месяце терапии, одна больная отозвала информированное согласие после 1 месяца лечения. В группе с последовательностью «хондроитин сульфат–фенофибрат» одна пациентка прекратила участие в исследовании

после приема хондроитина сульфата в течение 1 месяца из-за развития нежелательного явления – случайного выявления ранее недиагностированного цирроза печени.

Базовые характеристики больных представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, пациенты были пожилого возраста, у больных регистрировалась избыточная масса тела и большое число коморбидных заболеваний, выраженный болевой синдром, нарушение функции коленных суставов и мелких суставов кистей, ускоренная СОЭ. Клинические и рентгенологические признаки гонартроза выявлены у 100% пациентов, у всех больных зарегистрирована третья рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по Kellgren–Lawrence.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа основных клинических проявлений ДАОА в динамике трехмесячного лечения фенофибратом и хондроитином сульфатом.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ДАОА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ (n = 16)

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF OSTEOARTHRITIS PATIENTS INCLUDED INTO THE STUDY (n=16)

Показатель Parameter	Значение Value (m±SEM)
<b>Возраст</b> Age, years	64,38±5,69
<b>Рост</b> Height, cm	160,72±6,52
<b>Вес</b> Weight, kg	93,38±15,45
<b>Индекс массы тела</b> Body mass index, kg/cm <sup>2</sup>	36,17±5,63
<b>Объем талии</b> Waist volume, cm	112,38±10,37
<b>Длительность СД</b> DM duration, years	11,94±4,04
<b>Длительность ОА</b> Duration of osteoarthritis, years	14,12±7,06
<b>CIRS-G</b>	22,19±3,47
<b>Показатели коморбидности</b> Comorbidity indexes	
<b>Количество категорий сопутствующих заболеваний</b> Number of comorbidity categories	11,12±1,02
<b>Индекс тяжести CIRS-G</b> Severity index CIRS-G	1,98±0,26
<b>Количество сопутствующих заболеваний</b> Number of concomitant disorders	9,31±1,74
<b>Показатели суставного синдрома, боли и нарушения функции</b> Parameters of arthritic syndrome, pains and dysfunction	
<b>Число болезненных суставов</b> Number of painful joints	6,69±4,94
<b>Число припухших суставов</b> Number of bloated joints	1,31±1,01
<b>WOMAC боль</b> WOMAC pain	295,38±81,36
<b>WOMAC скованность</b> WOMAC rigidity	128,25±34,02
<b>WOMAC функциональная активность</b> WOMAC functional activity	1081,94±252,52
<b>WOMAC суммарный</b> WOMAC summary	1504,94±331,25
<b>FIHOA</b>	4,25±4,01
<b>ВАШ боль</b> VAS, pain, mm	70±16,26
<b>ВАШ, общее состояние здоровья</b> VAS, general health condition, mm	64,56±19,27
<b>KOOS симптомы</b> KOOS symptoms	15,75±5,83

Таблица 1 (продолжение)

Показатель Parameter	Значение Value (m±SEM)
<b>КООС боль</b> KOOS pain	19,88±4,79
<b>КООС активность</b> KOOS activity	38,94±8,1
<b>КООС спорт</b> KOOS sports	16,19±2,29
<b>КООС качество жизни</b> KOOS quality of life	11,88±2,28
<b>КООС суммарный</b> KOOS summary	102,62±18,97
<b>ICOAP</b>	26,31±4,39
<b>Лабораторные показатели</b> Laboratory parameters	
<b>СОЭ</b> ESR, mm/h	30,19±14,34
<b>СРБ</b> CRP, mg/l	1,73±2,02
<b>Общий холестерин</b> Total cholesterol, mmol/L	5,66±1,04
<b>ЛПВП</b> HDLP, mmol/L	1,31±0,24
<b>Индекс атерогенности</b> Atherogenicity index	3,41±0,88
<b>Триглицериды</b> Triglycerides, mmol/L	2,04±0,93
<b>ЛПНП</b> LDLP, mmol/L	3,57±1,2
<b>IL-6</b> IL-6, pg/mL	0,13±0,31
<b>IL-10</b> IL-10, pg/mL	0,02±0,1
<b>IL-18</b> IL-18, pg/mL	15,93±26,4

Примечание. СД – сахарный диабет; CIRS-G – шкала кумулятивной оценки заболеваний, гериатрическая версия (cumulative illness rating scale geriatric version); WOMAC – индекс остеоартрита Western Ontario and McMaster Universities (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index); KOOS – индекс повреждения и исходов остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score); FHOA – функциональный индекс остеоартрита кисти (Functional Index for Hand Osteoarthritis), ICOAP – индекс перемежающейся и непрерывной боли при остеоартрите (Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain).

Note. DM, diabetes mellitus; CIRS-G, cumulative illness rating scale, geriatric version; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; FHOA, Functional Index for Hand Osteoarthritis; ICOAP, Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain.

Как следует из таблицы 2, по влиянию на уровень боли и ряд показателей функции суставов фенофибрат не уступал известному препарату хондроитину сульфату. Примечательно, что клинический эффект по большинству показателей был сопоставим на всех этапах наблюдения, в то же время к концу лечения фенофибрат уменьшал

число отечных суставов. Оба препарата хорошо переносились больными, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

В таблице 3 приведены результаты влияния фенофибрата и хондроитина сульфата на некоторые биомаркеры сыворотки периферической крови. Видно, что прием фенофибрата, в срав-

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЛОНГИТУДИНАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ФЕНОФИБРАТ\*ВРЕМЯ (КАК ФАКТОР)» НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ**

**TABLE 2. COMPARATIVE LONGITUDINAL EFFECT OF FENOFIBRATE\*TIME FACTOR INTERACTION UPON CLINICAL PARAMETERS**

Показатели Parameters	Неделя 4 Week 4	Неделя 4 Week 4	Неделя 8 Week 8	Неделя 8 Week 8	Неделя 12 Week 12	Неделя 12 Week 12
	β-коэффициент β coefficient	p	β-коэффициент β coefficient	p	β-коэффициент β coefficient	p
<b>Боль по ВАШ</b> Pain by the VAS scale	7,61	0,23	6,15	0,42	0,69	0,91
<b>Число болезненных суставов</b> Number of painful joints	0,61	0,59	1	0,4	-0,308	0,76
<b>Число отечных суставов</b> Number of bloated joints	-0,38	0,16	-0,84	0,0055	-0,76	0,02
<b>KOOS симптомы</b> KOOS symptoms	-1,38	0,35	-0,61	0,58	1,07	0,56
<b>KOOS боль</b> KOOS pain	0,53	0,72	-0,69	0,56	1,76	0,25
<b>KOOS активность</b> KOOS activity	-0,15	0,96	2,07	0,37	3,30	0,18
<b>KOOS качество жизни</b> KOOS quality of life	1,23	0,15	2,46	0,0026	1,30	0,10
<b>KOOS суммарный</b> KOOS summary	-0,69	0,88	3,07	0,43	7,61	0,13
<b>ICOAP постоянная боль</b> ICOAP permanent pain	0,92	0,36	1	0,32	1	0,27
<b>WOMAC утренняя скованность</b> WOMAC morning rigidity	1,69	0,89	-0,84	0,94	17,76	0,02
<b>WOMAC боль</b> WOMAC pain	-38,9	0,21	53,2	0,05	40,0	0,12
<b>WOMAC суммарный</b> WOMAC summary	-212,5	0,08	12,9	0,90	83,1	0,42

Примечание. β-коэффициент указывает на среднее различие на визитах наблюдения между пациентами, принимавшими фенофибрат и хондроитина сульфата.

WOMAC – индекс остеоартрита Western Ontario and McMaster Universities (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index); KOOS – индекс повреждения и исходов остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).

Note. β coefficient shows mean difference between the patients taken Fenofibrate and chondroitin sulfate, as observed at clinical visits. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score.

нении с приемом хондроитина сульфата, в большей степени снижал лабораторный признак системного воспаления – СОЭ, и приводил к более выраженному липидкорректирующему эффекту: уменьшал содержание общего холестерина, триглицеридов, повышал содержание ЛПВП и снижал индекс атерогенности. Изменение содержания цитокинов в конце лечения при лечении фенофибратом не отличалось от изменений при приеме препарата сравнения.

Таким образом, результаты пилотных исследований свидетельствуют о том, что клинический

эффект от приема фенофибрата больными ДАОА сопоставим с приемом хондроитина сульфата. Однако фенофибрат обладает более широким спектром действия: влияет на липидный профиль, нормализуя соотношение ЛПВП и ЛПНП, снижая содержание общего холестерина и триглицеридов. Помимо этого, прием фенофибрата, в большей мере, чем применение хондроитина сульфата, уменьшает лабораторный показатель системного воспаления СОЭ.

Применение хондроитина сульфата в качестве препарата сравнения обусловлено его доказан-

**ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЛОНГИТУДИНАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ФЕНОФИБРАТ\*ВРЕМЯ» НА БИОМАРКЕРЫ В СЫВОРОТКЕ ПК БОЛЬНЫХ ДАОА**

TABLE 3. COMPARATIVE LONGITUDINAL EFFECT OF FENOFIBRATE\*TIME FACTOR INTERACTION UPON SERUM BIOMARKERS IN THE OSTEOARTHRITIS PATIENTS

Показатель Parameter	β-коэффициент β coefficient	p
СОЭ ESR	-7,76	0,01
СРБ CRP	-7,42	0,12
Общий холестерин Total cholesterol	-0,78	0,01
ЛПВП HDLP	0,19	0,02
Индекс атерогенности Atherogenicity index	-1,23	> 0,001
Триглицериды Triglycerides	-0,85	0,002
ЛПНП LDLP	-0,41	0,35
IL-6	11,38	0,29
IL-10	0,16	0,3
IL-18	9,56	0,17

**Примечание.** β-коэффициент указывает на среднее различие на последнем визите между пациентами, принимавшими фенофибрат и хондроитин.

Note. β coefficient shows mean difference between the patients receiving Fenofibrate and Chondroitin at their final visit.

ными симптом-модифицирующими свойствами при использовании у больных остеоартритом и достаточно хорошо изученной фармакодинамикой. Многочисленные исследования клинической эффективности и безопасности, механизмов действия хондроитина сульфата позволили Ассоциации ревматологов России, Международному обществу по изучению остеоартроза (OARSI), экспертам Европейской противоревматической лиги (EULAR) рекомендовать его в качестве симптом-модифицирующего препарата и структурно-модифицирующего препарата [6, 17, 18, 20, 22]. Здесь укажем лишь основные фармакологические эффекты хондроитина сульфата [2, 15]:

– уменьшение симптомов ОА (уменьшение боли, улучшение функции суставов, противовоспалительный эффект, связанный с ингибацией

IL-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF-κB, стимуляция хемотаксиса и фагоцитоза, антиген-индуцируемой продукции IgG1 и IgE);

– усиление анаболических процессов в гиалиновом хряще (стимуляция синтеза протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагенов, влияние на тканевые ингибиторы матриксных протеиназ);

– уменьшение синтеза ферментов деструкции хряща (металлопротеиназы 3, 9, 13, 14; катепсина-бета, лейкоцитарной эластазы);

– подавление апоптоза хондроцитов (ингибция индуцируемой нуклеотидной транслокации NF-κB);

– улучшение микроциркуляции субхондральной кости и синовиальной ткани;

– повышение вязкости синовиальной жидкости;

– ингибирование синтеза оксида азота и свободных радикалов.

Такой широкий спектр фармакологической активности хондроитина сульфата позволяет рассчитывать на выраженный клинический эффект. Однако метаанализ большого числа рандомизированных клинических испытаний применения хондроитина сульфата показал, что уменьшение боли и улучшение функции суставов происходит лишь через 3-6 месяцев после начала приема препарата, это улучшение умеренно, а число OMERACT-OARSI ответчиков лишь на 20% превышает количество ответчиков в группе плацебо [24]. Что касается эффективности «хондропротекторного», структурно-модифицирующего действия хондроитина сульфата, то по этому поводу по-прежнему продолжают горячие дискуссии [27]. Помимо этого, действие хондроитина сульфата ограничено суставными структурами и не приводит к клинически значимым системным эффектам. Поэтому фенофибрат, не уступая хондроитину сульфат по клинической эффективности, имеет преимущество, поскольку обладает липидкорректирующим, антиатерогенным действием. В лечении больных остеоартритом, страдающих сахарным диабетом – заболеваниями, которые являются независимыми предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [5], нормализующее влияние фенофибрата на содержание атерогенных липидов позволяет уменьшить влияние и этих факторов риска. Таким образом, результаты пилотного исследования эффективности и безопасности применения фенофибрата у больных ДАОА дают основания для его дальнейшего изучения в более масштабных рандомизированных клинических испытаниях.



## Список литературы / References

1. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии, 2013. № 5. С. 22-31. [Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye problemy revmatologii = Modern Problems of Rheumatology*, 2013, no. 5, pp. 22-31. (In Russ.)]
2. Бадюкин В.В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат // Лечащий врач, 2012. № 10. С. 10-13 [Badokin V.V. Clinical assessment of pharmacologic activity of chondroitin sulfate medication. *Lechashchii vrach = The Practitioner*, 2012, no. 10, pp. 10-13. (In Russ.)]
3. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартрит, артериальная гипертензия и ожирение: проблемы коморбидности // Международный медицинский журнал, 2012. № 4. С. 78-81. [Bereznyakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, arterial hypertension, and obesity: comorbidity problem. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = The International Medical Journal*, 2012, no. 4, pp. 78-81. (In Russ.)]
4. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология, 2011. № 3. С. 48-55. [Denisov L.N., Nasonov V.A. Obesity and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2011, no. 3, pp. 48-55. (In Russ.)]
5. Наумов А.В., Верткин А.Л., Алексеева Л. И., Шамуплова М.М., Мендель О.А., Лучихина А.В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клиничко-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина, 2010. № 3. С. 35-41. [Naumov A.V., Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Shamuplova M.M., Mendel O.A., Luchikhina A.V. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*, 2010, no. 3, pp. 35-41. (In Russ.)]
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Ассоциация ревматологов России, 2013. 19 с. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Assotsiatsiya revmatologov Rossii = Association of Rheumatologists of Russia*, 2013. 19 p. (In Russ.)]
7. 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 Journal of Medicine*, 2014, Vol. 29, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)]
8. Ширинский И.В., Сазонова О.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Коморбидность, метилирование ДНК и аутоиммунитет при диабет-ассоциированном остеоартрите: поисковое исследование // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 327-334. [Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Kalynovskaya N.Yu., Shirinsky V.S. Comorbidity, DNA methylation and autoimmunity in diabetes-associated osteoarthritis: an exploratory study. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 327-334. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-327-334>
9. Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Клиничко-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 87-93. [Shirinsky I.V., Kalynovskaya N.Yu., Shirinsky V.S. Clinico and immunological characteristics of diabetes-associated osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 87-92. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-87-92>
10. Ширинский И.В., Сазонова О.В., Ширинский В.С. Биомаркеры атеросклероза у больных диабет-ассоциированным остеоартритом // Вестник уральской медицинской академической науки, 2014. № 5 (51). С. 23-28. [Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Shirinsky V.S. Biomarkers atherosclerosis in patients with diabetes-associated osteoarthritis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of Ural Medical Academic Science*, 2014, no. 5 (51), pp. 23-28. (In Russ.)]
11. Abourbih S., Filion K.B., Joseph L., Schiffrin E.L., Rinfret S., Poirier P., Pilote L., Genest J., Eisenberg M.J. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, no. 1, pp. 37-44.
12. Altman R., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D., Brandt K. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*, 1986, Vol. 29, pp. 1039-1049.
13. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.*, 1988, no. 15, pp. 1833-1840.
14. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Diseases*, 2011, Vol. 70, no. 8, pp. 1354-1356.
15. Calamia V., Ruiz-Romero C., Rocha B., Fernández-Puente P., Mateos J., Montell E., Vergés J., Blanco F.J. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.*, 2010, Vol. 12, no. 4, R138.
16. Choirat C., Honaker J., Imai K., King G., Lau O. Zelig: Everyone's Statistical Software. Version 5.0-12, 2016.
17. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, Vol. 64, no. 4, pp. 465-474.
18. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for international clinical studies including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, no. 62, pp. 1145-1155.

19. Lydersen S. Statistical review: frequently given comments. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015, Vol. 74, no. 2, pp. 323-325.
20. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014, Vol. 22, no. 3, pp. 363-388.
21. Moreton B.J., Wheeler M., Walsh D.A., Lincoln N.B. Rasch analysis of the intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) scale. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, Vol. 20, no. 10, pp. 1109-1115.
22. National Clinical Guidelines Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177, 2014.
23. Roos E.M., Roos H.P., Lohmander L.S., Ekdahl C., Beynon B.D. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)-development of a self-administered outcome measure. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 1998, no. 28, pp. 88-96.
24. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum. *Open Rheumatol. J.*, 2012, no. 6, pp. 183-189.
25. 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, Art. 937843.
26. 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.
27. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Beaulieu A., Bessette L., Morin F., Abram F., Dorais M., Pelletier J.P. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol. 70, no. 6, pp. 982-989.

---

**Авторы:**

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

**Казыгашева Е.В.** — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

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

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

---

**Authors:**

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

**Kazygasheva E.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

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

---

Поступила 02.09.2016  
Принята к печати 02.09.2016

---

Received 02.09.2016  
Accepted 02.09.2016