

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРИТА: ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

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

Резюме. Терапия остеоартрита (ОА) у больных с коморбидностью представляет значительные трудности из-за побочных эффектов и недостаточной эффективности современных препаратов. Безопасной и эффективной альтернативой могут быть методы традиционной медицины и их комбинированное применение. Цель – оценить эффективность и безопасность комбинации парафармацевтика на основе куркумы в сочетании с акупунктурой при метаболическом фенотипе ОА (МФОА). Дизайн исследования – пилотное открытое исследование «до – после» продолжительностью 12 недель. Пациенты с МФОА принимали парафармацевтик «Эпигенорм антивир» в суточной дозе 1000 мг в сочетании с классической акупунктурой (15-20 сеансов).

Обследованы 23 женщины с метаболическим синдромом (МС), клиническими и рентгенологическими признаками гонартроза, средний возраст 66,5 лет, средний индекс массы тела 34,5. В конце наблюдения у больных выявлено снижение уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (до – 65 (12,7) после – 24,6 (21,0), $p = 0,001$), WOMAC (до – 210,6 (102,2), после – 103 (80,8), $p = 0,014$), KOOS (до – 47,8 (12,1), после – 66,7 (16,2), $p = 0,001$). Лечение статистически значимо улучшало показатели повседневной и социальной активности (KOOS), ролевых функций, показатели качества жизни. Результаты лечения были клинически значимы, поскольку размер эффекта по большинству конечных точек в соответствии с классификацией Cohen был умеренным (Cohen $d > 0,5$) или высоким (Cohen $d > 0,8$). Клиническое улучшение ассоциировалось со снижением содержания компонентов МС – холестерина ЛПНП (до – 3,26 (0,26) ммоль/л, после – 2,43 (0,2) ммоль/л, $p = 0,001$), триглицеридов (до – 2,02 (0,16) ммоль/л, после – 1,31 (0,1) ммоль/л, $p = 0,005$). Терапия вызывала уменьшение уровня системного воспаления за счет снижения концентрации TNF α (до – 15,9 (1,2) пг/мл, после – 12,4 (0,8) пг/мл, $p = 0,002$), гистамина (до – 1,6 (0,2) нг/мл, после – 0,7 (0,2) нг/мл, $p = 0,034$), IL-18 (до – 208,8 (32,6) пг/мл, после – 160,0 (26,0) пг/мл, $p = 0,002$) и СРБ (до – 6,05 (1,3) мг/л, после – 3,2 (0,7) мг/л, $p = 0,022$). В то же время увеличивалось содержание IL-10 (до – 1,5 (0,7) пг/мл, после – 3,8 (1,2) пг/мл, $p = 0,006$) и адипонектина (до – 34,0 (5,6) нг/мл, после – 40,0 (6,9) нг/мл, $p = 0,034$). Терапия хорошо переносилась пациентами, серьезных нежелательных событий зарегистрировано не было.

Многоцелевое действие комбинированного лечения, видимо, обусловлено синергическим эффектом взаимодействия лекарственных трав и акупунктуры. Результаты дают основания для проведения более масштабных, контролируемых, слепых, рандомизированных клинических испытаний.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, «Эпигенорм антивир», акупунктура, воспаление, цитокины

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.
Тел.: 8 (923) 107-51-00.
Факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalessky str., 6.
Phone: 7 (923) 107-51-00
Fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Образец цитирования:

В.С. Ширинский, Н.Ю. Калиновская, Е.Ю. Филатова,
И.В. Ширинский «Комбинированная терапия больных
с метаболическим фенотипом остеоартрита:
поисковое исследование» // Медицинская иммунология,
2020. Т. 22, № 5. С. 933-942.
doi: 10.15789/1563-0625-СТО-2046

© Ширинский В.С. и соавт., 2020

For citation:

V.S. Shirinsky, N. Yu. Kalinovskaya, E. Yu. Filatova,
I. V. Shirinsky "Combination treatment of patients with
metabolic phenotype of osteoarthritis: an exploratory study",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2020, Vol. 22, no. 5, pp. 933-942.
doi: 10.15789/1563-0625-СТО-2046

DOI: 10.15789/1563-0625-СТО-2046

COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC PHENOTYPE OF OSTEOARTHRITIS: AN EXPLORATORY STUDY

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

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

Abstract. Treatment of osteoarthritis (OA) patients with comorbidities can be challenging due to adverse events and non-sufficient efficacy of modern drugs. A safe and effective alternative could be the methods of traditional medicine and their combinations. The aim of this study was to evaluate efficacy and safety of combination of curcuma-based parapharmaceutical preparation and acupuncture in metabolic phenotype of OA (MPOA). The trial design was pilot open-label “before – after” study with the duration of 12 weeks. The patients with MPOA received parapharmaceutical preparation Epigenorm Antivir in a daily dose of 1000 mg and underwent 15-20 sessions of classical acupuncture.

We enrolled twenty three women with metabolic syndrome (MS), clinical and radiographic signs of gonarthrosis, mean age 66.5 years, mean body mass index 34.5. At the end of treatment there was a decrease in pain levels according to visual analogue scale (VAS) (before 65 (12.7), after 24.6 (21.0), $p = 0.001$), WOMAC pain scale (before 210.6 (102.2), after 103 (80.8), $p = 0.014$), KOOS (before 47.8 (12.1), after 66.7 (16.2), $p = 0.001$). The treatment resulted in statistically significant improvement of daily and social activities, role functioning, and quality of life. The results were clinically significant as evidenced by the moderate (Cohen $d > 0.5$) and large (Cohen $d > 0.8$) effect sizes of most outcome changes in accordance with the Cohen classification. The clinical improvement was accompanied by the decrease in MS components – LDL cholesterol (before 3.26 (0.26) mmol/l, after 2.43 (0.2) mmol/l, $p = 0.001$), triglycerides (before 2.02 (0.16) mmol/l, after 1.31 (0.1) mmol/l, $p = 0.005$). The treatment resulted in the reduction of systemic inflammation as evidenced by the decrease in the concentrations of TNF α (before 15.9 (1.2) pg/ml, after 12.4 (0.8), $p = 0.002$), histamine (before 1.6 (0.2) ng/ml, after 0.7 (0.2) pg/ml, $p = 0.034$), IL-18 (before 208.8 (32.6) pg/ml, after 160.0 (26.0) pg/ml, $p = 0.002$) and CRP (before 6.05 (1.3) mg/l, after 3.2 (0.7) mg/l, $p = 0.022$). At the same time there was an increase of concentration of IL-10 (before 1.5 (0.7) pg/ml, after 3.8 (1.2), $p = 0.006$) and adiponectin (before 34.0 (5.6) pg/ml, after 40.0 (6.9), $p = 0.034$). The treatment was well tolerated, no serious adverse events were registered. The pleiotropic actions of combination treatment occurred probably due to synergistic effects of herbal therapies and acupuncture. The results provide a rationale for larger scale, randomized controlled double-blind clinical trials.

Keywords: osteoarthritis, metabolic syndrome, Epigenorm Antivir, acupuncture, inflammation, cytokines

Введение

Метаболический фенотип остеоартрита (ОА) [3] – ОА ассоциированный с метаболическим синдромом (МС), возникает в результате сочетания метаболических нарушений – висцерального ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии с артериальной гипертензией [1, 3]. Частота МС в популяции лиц старше 18 лет колеблется от 10 до 30%, в России она варьирует от 20 до 35% [1, 6]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о более высокой частоте МС при ОА (59 против 23% без ОА) [23], причем у лиц молодого возраста ОА ассоциировался с пятикратным увеличением риска МС. Показан повышенный риск развития остеоартрита, независимо от локализации, у пациентов с МС [23]. Предполагается, что ОА и составляющие МС взаимосвязаны одним патофизиологическим процессом – си-

стемным низкоуровневым воспалением [10, 13]. Эта гипотеза основана на экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о нарушении системной регуляции дифференцировки, пролиферации, апоптоза, активности клеток тканей сустава, клеток жировой ткани, иммунной системы, как при ОА, так и при МС [10].

Лечение коморбидных заболеваний является одной из актуальных проблем медицины, поскольку число коморбидных больных с возрастом неуклонно растет во всем мире, а терапия характеризуется неизбежной полипрагматизацией [8]. Поэтому разработка новых препаратов с многоцелевым (противовоспалительным, иммуномодулирующим, анальгетическим, липидкорректирующим пр.) действием представляется обоснованной. Требованиям плеiotропности отвечают некоторые препараты и парафармацевтики растительного происхождения [18]. Произ-

водителем (ООО «Доктор Корнилов», г. Барнаул, Россия. www.dokskor.ru) совместно с ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия) был разработан инновационный парафармацевтик «Эпигенорм антивир» (ЭА) плейотропного терапевтического действия. Благодаря свойствам входящих в его состав компонентов и технологии их обработки, он обладает многоцелевым влиянием на клетки-мишени различных функциональных систем – иммунную, нервную и эндокринную. «Эпигенорм антивир»® (№ регистрации: RU.77.99.88.003.E.002022.04.17 от 27.04.2017) содержит в своем составе экстракт корня солодки (источник глицирризиновой кислоты), экстракт корня куркумы (источник куркумина), экстракт зеленого чая (источник катехинов), экстракт листьев облепихи (источник полифенолов), витамин С. Форма выпуска: желатиновые капсулы с общим содержанием растительных компонентов 500 мг. Клинические испытания ЭА у больных метаболическим синдромом показали его эффективность в отношении всех составляющих синдрома [7].

В документах 67-й Генеральной ассамблеи ВОЗ, посвященных народной медицине, в частности традиционной китайской медицине (ТКМ), указано, что интеграция методов научной и народной медицины должна осуществляться на основе результатов качественных клинических испытаний, соответствующих принципам доказательной медицины [26]. В ряде работ показано анальгетическое действие применения акупунктуры у больных остеоартритом [20, 27]. Ранее нами была показана эффективность применения акупунктуры у больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2 [9].

Исследований, изучавших эффективность и безопасность комбинированного лечения фитотерапией и акупунктурой у больных ОА, не проводилось. Можно предположить, что одновременное использование двух методов традиционной медицины приведет к аддитивным или синергическим эффектам.

Целью исследования являлась оценка эффективности, безопасности фармакодинамике применения «Эпигенорм антивир» в сочетании с акупунктурой у больных метаболическим фенотипом ОА (МФОА).

Материалы и методы

Дизайн исследования – пилотное исследование «до – после».

В исследование включались пациенты с МФОА, удовлетворявшие критериям ОА и МС и имевшие показатели уровня боли и здоровья по ВАШ более 50 мм.

Диагноз «ОА коленного сустава» устанавливался согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1986 года, МС соответственно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [4]:

– наличие у пациента абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин) и двух из следующих пяти критериев:

1) артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.);

2) повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;

3) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин;

4) повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;

5) гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$, но $\leq 11,1$ ммоль/л).

Всем больным проводилась рентгенография коленных суставов с последующей оценкой изменений по критериям Kellgren–Lawrence, согласно которым в 100% случаев у больных зарегистрирована 2-3-я рентгенологическая стадия гонартроза.

Больные получали «Эпигенорм антивир» вточной дозе 1000 мг в течение 12 недель. В первый месяц лечения пациентам назначался курс классической акупунктуры, на основе синдромального диагноза, который устанавливали приглашенные врачи из Университета Традиционной китайской медицины (Тянь-цзин, Китай). Чаще всего у обследованных диагностировался синдром «Пустоты почек» (SHENXU), количество сеансов акупунктуры назначалось индивидуально, ежедневно, на курс 15-20.

Прием нестероидных противовоспалительных средств за время 12 недель лечения не допускался, больные прекращали принимать НПВС за 30 дней до начала исследования. В качестве «терапии спасения», в период усиления болей разрешалось использование ацетаминофена до 3 г в сутки в течение 2-3 дней. Для лечения гипертонической болезни (ГБ) больные постоянно принимали гипотензивные препараты в виде моно- или комбинированной терапии. Оценка функции суставов, заполнение опросников и забор крови проводились до приема пациентами ЭА на первом (Н0) и последнем (Н12) визитах. На промежуточных визитах (Н4 и Н8) проводились оценка безопасности, физикальное обследование, измерение уровня боли по ВАШ.

Первичной конечной точкой была оценка уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Вторичные конечные точки – выраженности боли, нарушения функции и других симптомов ОА, которые проводились по шкалам KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) [24], WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [12]. В начале исследования всем больным осуществлялась оценка индекса коморбидности CIRS – G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [21]. Уровень системного воспаления и цитокинов определяли с помощью оценки содержания TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 (АО «Вектор-Бест», Россия), адипонектина (Abcam, UK), СРБ (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия) в сыворотке периферической крови с помощью стандартных наборов для ИФА соответственно инструкциям фирм-производителей. Антитела к коллагену 2 (CoL2Ab) в сыворотке крови оценивали с использованием набора фирмы MyBioSource.com., содержание неоптерина с помощью набора фирмы IBL International, гистамина – набора фирмы LDN, концентрацию липидов определяли стандартным методом.

Статистический анализ

Описательная статистика представлена медианой и межквартильными интервалами, средней арифметической и стандартным отклонением. Различия между средними величинами оценивались с помощью парного t-критерия Стьюдента.

Интерпретация размера эффекта по Cohen: 0,2 – малый, 0,5 – умеренный, 0,8 – большой.

Результаты

В исследование были включены 23 женщины с метаболическим синдромом, клиническими и рентгенологическими признаками гонартроза.

В таблице 1 представлены основные анамнестические и клинические характеристики обследованных больных. Обращает на себя внимание то, что все пациентки были пожилого возраста, страдающие, согласно критериям экспертов ВОЗ, «ожирением» с длительностью заболевания ОА и гипертонической болезнью 7 лет, с умеренными показателями индекса коморбидности.

В таблице 2 показано влияние комбинированного лечения на выраженность суставного синдрома у больных МФОА.

Из таблицы видно, что сочетанная терапия в течение 12 недель приводит к выраженному анальгетическому эффекту, о чем свидетельствуют снижение в 2,5 раза уровня боли, оцениваемой по ВАШ, а также по субшкалам боли WOMAC и KOOS. Отмечено двукратное уменьшение показателя интенсивности постоянной боли, числа болезненных суставов. Клинически значимое снижение боли ассоциируется с уменьшением показателей утренней скованности, улучшением показателей повседневной и спортивной активности больного, качества жизни. Важно отметить, что размер перечисленных эффектов был,

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОА В СОЧЕТАНИИ С МС

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH OA AND MS

Показатели Parameters	Больные ОА в сочетании с МС Patients with OA and MS n = 23
Возраст (годы) Age (years)	65,5 (61,5-70,5)
Масса тела (кг) Body mass (kg)	90 (85-100)
Окружность талии (см) Waist circumference (cm)	108,5 (104,5-115,0)
ИМТ (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	34,5 (32,00-36,65)
Продолжительность заболевания ОА (годы) Duration of OA (years)	7 (3-10)
Продолжительность ГБ (годы) Duration of hypertension (years)	7 (4-10)
Показатель CIRS-G CIRS-G	10,5 (8-11)

Примечание. В графах – медиана и межквартильные интервалы.

Note. Medians and interquartile ranges are presented in the columns.

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫРАЖЕННОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МФОА ДО И ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

TABLE 2. CLINICAL PARAMETERS OF JOINT SYNDROME IN PATIENTS WITH MPOA BEFORE AND AFTER COMBINATION THERAPY

Показатели Parameters	До лечения (Н0) Before treatment (W0)	После лечения (Н12) After treatment (W12)	p value	Размер эффекта Effect size
Уровень боли (ВАШ) Pain level (VAS)	65 (12,7)	24,6 (21,0)	0,001	2,3
Показатель здоровья (ВАШ) General health (VAS)	57,6 (15,8)	23,7 (20,5)	0,001	1,8
Выраженность постоянной боли (баллы) Level of continuous (pain)	10,9 (4,8)	5,2 (6,4)	0,015	1,07
WOMAC боль WOMAC pain	210,6 (102,2)	103 (80,8)	0,014	1,16
WOMAC скованность WOMAC stiffness	91,5 (41,36)	48,6 (46,08)	0,015	0,97
WOMAC функция WOMAC function	713,3 (318,3)	363 (344)	0,012	1,05
WOMAC общий WOMAC total	1016,9 (445)	519 (491,2)	0,010	1,06
KOOS симптомы KOOS symptoms	46,0 (16,5)	66,0 (19,1)	0,001	-1,092
KOOS боль KOOS pain	47,8 (12,1)	66,7 (16,2)	0,001	-1,4
KOOS ежедневная активность KOOS activities of daily life	47,7 (12,59)	65,4 (18,02)	0,001	-1,2
KOOS спортивная активность KOOS sport and recreation	25,3 (14,8)	46,3 (24,5)	0,001	-1,03
KOOS качество жизни KOOS quality of life	27,0 (16,8)	40,9 (19,2)	0,009	-0,8
KOOS общий показатель KOOS total	40,8 (7,34)	59,7 (16,5)	0,001	-1,5
Число болезненных суставов Tender joint count	2,00 (0,34)	0,61 (0,77)	0,001	2,3
Число припухших суставов Swollen joint count	0,22 (0,5)	0,11 (0,47)	0,542	0,21

Примечание. В этой и последующих аналогичных таблицах в графах – средняя арифметическая и среднеквадратическое отклонение.

Note. In this and subsequent similar tables mean and standard deviation are presented.

по классификации Cohen, умеренным (Cohen $d > 0,5$) или высоким (Cohen $d > 0,8$).

Необходимо отметить, что у всех наблюдавшихся больных за 12 недель лечения не зарегистрировано ни одного эпизода гипертонического криза и терапия гипотензивными препаратами не претерпела изменений. У двух пациентов че-

рез неделю после начала сеанса акупунктуры отмечено кратковременное (2-3 дня) усиление болей в коленных суставах, которые не потребовали назначения анальгетиков. Других нежелательных (серьезных и несерьезных) явлений за все время приема «Эпигенорм антивир» и проведения курса акупунктуры у больных не отмечено.

В таблице 3 представлены данные о содержании в сыворотке ПК больных МФОА С-реактивного белка и ряда про- и противовоспалительных цитокинов в начале и через 12 недель комбинированного лечения. Из таблицы следует, что в конце лечения в сыворотке ПК больных в 2 раза снизился уровень С-реактивного протеина, статистически значимо уменьшилась концентрация провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-18 и медиатора тучных клеток гистамина. В то же время содержание цитокинов с противовоспалительной активностью – адипонектина и IL-10 увеличилось.

Таблица 4 иллюстрирует результаты определения содержания в сыворотке ПК больных МФОА липидов, антител к коллагену II и неоптерина при комбинированном лечении в динамике.

Установлено, что комбинированная терапия больных МФОА к концу лечения приводит к статистически значимому снижению содержания в сыворотке ПК общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, а также снижению уровня неоптерина.

Обсуждение

Таким образом, лечение больных гонартрозом, в сочетании с МС, отечественным парафар-

мацевтиком «Эпигенорм антивир» в комбинации с курсом акупунктуры в течение 12 недель, оказывает выраженный клинический эффект как в отношении основного заболевания – ОА, так и некоторых составляющих МС. Лечение существенно уменьшало постоянные боли в коленных суставах, улучшало показатели повседневной и социальной активности, ролевых функций, некоторые показатели качества жизни. Клинический эффект ассоциировался со снижением содержания компонентов МС – общего холестерина сыворотки ПК, холестерина ЛПНП, триглицеридов и уменьшении индекса атерогенности. Помимо этого, комбинированное лечение оказало системное противовоспалительное действие, которое заключалось в уменьшении содержания провоспалительных и увеличении противовоспалительных цитокинов, снижения уровня СРБ. Обращает на себя внимание антигистаминное действие терапии, поскольку в последние годы возрос интерес к медиатору тучных клеток гистамину, как одному из компонентов реализации воспаления у больных ОА [16]. Основываясь на этих данных, а также результатах наших исследований [25] обсуждается возможность лечения ОА антигистаминными препаратами. Примечательно, что в конце лечения зарегистрировано

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ СРБ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ ПК БОЛЬНЫХ МФОА ДО И ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 3. CONCENTRATIONS OF CRP, PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PERIPHERAL BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MPOA BEFORE AND AFTER THE COMBINATION THERAPY

Показатели Parameters	До лечения (H0) Before treatment (W0)	После лечения (H12) After treatment (W12)	p value
С-реактивный белок (мг/л) C-reactive protein (mg/l)	6,05 (1,3)	3,2 (0,7)	0,022
TNFα (пг /мл) TNF α (pg/ml)	15,9 (1,2)	12,4 (0,8)	0,002
IL-6 (пг /мл) IL-6 (pg/ml)	10,6 (3,3)	2,3 (0,5)	0,120
IL-10 (пг /мл) IL-10 (pg/ml)	1,5 (0,7)	3,8 (1,2)	0,006
IL-18 (пг /мл) IL-18 (pg/ml)	208,8 (32,6)	160,0 (26,0)	0,002
Адипонектин (нг/мл) Adiponectin (ng/ml)	34,0 (5,6)	40,0 (6,9)	0,034
Гистамин (нг/мл) Histamine (ng/ml)	1,6+0,2	0,7 (0,2)	0,034

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В СЫВОРОТКЕ ПК БОЛЬНЫХ МФОА ДО И ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 4. CONCENTRATIONS OF LIPIDS AND PARAMETERS OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH MPOA BEFORE AND AFTER COMBINATION TREATMENT

Показатели Parameters	До лечения (Н0) Before treatment (W0)	После лечения (Н12) After treatment (W12)	p value
Антитела к CoL2Ab (нг/мл) Antibodies to CoL2Ab (ng/ml)	37,0 (11,1)	51,7 (10,4)	0,267
Неоптерин (нг/мл) Neopterin (ng/ml)	2,6 (0,2)	1,6 (0,3)	0,022
Общий холестерин (ммоль/л) Total cholesterol (mmol/l)	6,33 (0,35)	5,0 (0,24)	0,024
Холестерин ЛПНП (ммоль/л) LDL-cholesterol (mmol/l)	3,26 (0,26)	2,43 (0,2)	0,001
Холестерин ЛПВП (ммоль/л) HDL-cholesterol (mmol/l)	1,27 (0,1)	1,35 (0,12)	0,260
Триглицериды (ммоль/л) Triglycerides (mmol/l)	2,02 (0,16)	1,31 (0,1)	0,005
Индекс атерогенности Atherogenic index	3,52 (0,27)	3,06 (2,3)	0,001

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

снижение концентрации одного из интегральных биомаркеров клеточного иммунитета неоптерина, при этом содержание маркера специфического гуморального иммунитета антител к CoL2Ab не изменилось.

Известно, что пациенты с МС имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых болезней, инвалидности и преждевременной смерти. Эти факты определяют необходимость формирования новой стратегии лечения, предусматривающей терапию не только МС, но и предупреждения риска возникновения сопутствующих болезней. Нам представляется, что в решении этих задач могут помочь препараты с многоцелевым действием, к числу которых относятся фитопрепараты, в частности соединения, полученные из корневища *Curcuma longa*. Противовоспалительное, иммуномодулирующее, липидкорректирующее, противоопухолевое и др. действие куркумы показано в ряде исследований [14, 15]. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях показано анальгетическое действие экстрактов куркумы у больных гонартрозом [19, 22]. Напомним, что одна капсула парафармацевтика ЭА содержит 60 мг экстракта корня *Curcuma longa*, другие растительные компоненты ЭА, по мнению разработчиков, способствуют биодоступности экстракта куркумы. Выраженный

клинический эффект комбинированного лечения не исключает возможность синергического действия куркумы, остальных компонентов ЭА и акупунктуры в реализации плейотропного эффекта у больных МФОА. В пользу такого предположения свидетельствуют ряд наблюдений. В 2009 г. был опубликован метаанализ эффективности применения акупунктуры при различных болевых синдромах, включая заболевания опорно-двигательного аппарата [20]. В исследование включено 13 работ, общее число пациентов составило 2 149 человек, из них 943 лечились «фальшивой» акупунктурой (sham acupuncture). Авторы пришли к заключению, что применение акупунктуры оказывает болеутоляющее действие. В 2005 г. в журнале “Lancet” опубликованы результаты рандомизированных, контролируемых клинических испытаний эффективности применения акупунктуры у больных с ОА коленных суставов [27]. Контрольная группа пациентов получал sham acupuncture. Через 8 недель лечения зарегистрировано статистически значимое уменьшение боли и симптомов по индексу WOMAC. Клинический эффект был нестойкий и через 52 недели наблюдения авторы не выявили отличий показателей WOMAC между опытной и контрольной группами. Следует отметить, что в этих немногочисленных работах авторы иссле-

дований не учитывали влияние полиморбидной патологии (соматических, нервно-психических заболеваний) на чувствительность к боли и на эффективность акупунктуры. Нами было показано, что курс классической акупунктуры у больных диабет-ассоциированным ОА вызывает умеренный анальгетический эффект, улучшает показатели физического и психического здоровья по SF-36, но не оказывает системного плейотропного действия [9].

Есть основания предполагать, что акупунктура вносит свой вклад в реализацию противовоспалительного эффекта опосредованно, благодаря своему обезболивающему действию влияя на патогенетическую связь: «боль – депрессия – нарушения цикла сон – бодрствование» [5]. Ранее нами было показано, что больные МФОА характеризуются признаками умеренной депрессии [11]. Результаты метаанализа, в котором оценивалось 24 исследования, посвященных изучению содержания 9 цитокинов в сыворотке ПК у больных депрессией, показали значительно повышение уровня только IL-6 и TNF α [17]. Таким образом, акупунктура, действуя на начальное звено указанной патогенетической цепочки, может, наряду с фитотерапией, оказывать противовоспалительное действие способствуя снижению содержания IL-6 и TNF α .

В нашей работе установлено, что в конце лечения регистрируется статистически значимое снижение содержания в сыворотке ПК атерогенных фракций липидов и это позволяет предполагать антиатерогенное действие комбинированной терапии. В пользу этого предположения говорит также двукратное снижение в сыворотке ПК содержания С-реактивного белка – маркера системного воспаления и развития атеросклероза [2].

Заключение

Результаты оценки эффективности и безопасности применения ЭА в сочетании с акупункту-

рой у больных МФОА в пилотных исследованиях внушают оптимизм, поскольку свидетельствуют о многоцелевом действии комплексного вмешательства: обезболивающим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиатерогенным. Эти эффекты, видимо, обусловлены синергическим эффектом взаимодействия лекарственных трав и акупунктуры. Установленные свойства дают основания для проведения более масштабных, контролируемых слепых, рандомизированных клинических испытаний. Цель исследований – получение доказательных данных об эффективности и безопасности приема парафармацевтика ЭА в сочетании с классической акупунктурой у больных МФОА, сведений о возможности снижения числа принимаемых препаратов и прямых затрат на терапию, благодаря плейотропному действию комбинированного вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме НИР 044.

Соответствие принципам этики

Протокол клинического исследования «Пилотное исследование эффективности и безопасности, фармакодинамики применения капсул «Эпигенорм антивир» и акупунктуры у больных остеоартритом в сочетании с метаболическим синдромом», форма информационного листа пациента, регистрационная карта были одобрены на заседании локального этического комитета НИИФКИ 29 июня 2018 года (протокол № 108).

Регистрация протокола

Протокол исследования зарегистрирован в базе данных ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT03540186.

Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шарاپова Е.П., Аникин С.Г., Стребкова Е.А., Короткова Т.А., Раскина Т.А., Зонова Е.В., Оттева Э.Н. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология, 2018. Т. 56, № 2. С. 157-163. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Anikin S.G., Strebkova E.A., Korotkova T.A., Raskina T.A., Zonova E.V., Otteva E.N. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, Vol. 56, no. 2, pp. 157-163. (In Russ.)]
2. Генкель В.В., Кузнецова А.С., Сумеркина В.А., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинский совет, 2019. Т. 16. С. 86-93. [Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Sumerkina V.A., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2019, Vol. 16, pp. 86-93. (In Russ.)]

3. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита. Современные взгляды на патогенез, механизмы прогрессирования и подходы к лечению // Украинський ревматологічний журнал, 2018. № 71 (1). [Golovach I.Yu., Metabolic phenotype of osteoarthritis. Current views on pathogenesis, mechanisms of progression, and treatment approaches. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal = Ukrainian Journal of Rheumatology*, 2018, no. 71 (1). (In Russ.)]
4. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. М.: Силиция-Полиграф, 2009. С. 106-143. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In book: Collection of National Clinical Recommendations]. Moscow: Silitseya-Poligraf, 2009, pp. 106-143.
5. Коршунов Н.И., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В. Остеоартрит и депрессия // Научно-практическая ревматология, 2018. Т. 56, № 1. С. 93-98. [Korshunov N.I., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V. Osteoarthritis and depression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, Vol. 56, no. 1, pp. 93-98. (In Russ.)]
6. Рудой А.С., Черныш О.В. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему // Военная медицина, 2016. № 1. С. 107-114. [Rudoy A.S., Chernysh O. V. Metabolic syndrome: a modern view on the problem. *Voennaya meditsina = Military Medicine*, 2016, no. 1, pp. 107-114. (In Russ.)]
7. Савкин И.В., Гольдина И.А. Клиническая эффективность нутрицевтика эпигеном-направленного действия при метаболическом синдроме // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 4. С. 736-738. [Savkin I.V., Goldina I.A. Clinical efficiency of nutraceuticals with the epigenom-directed action at the metabolic syndrome. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 4, pp. 736-738. (In Russ.)]
8. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология, 2018. № 58 (9S). С. 29-38. [Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology*, 2018, Vol. 58 (9S), pp. 29-38. (In Russ.)]
9. Ширинский В.С., Величкина О.В., Ширинский И.В., Козлов В.А. Эффективность акупунктуры у больных с диабет-ассоциированным остеоартритом // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина, 2015. Т. 13, № 3. С. 25-30. [Shirinsky V.S., Velichkina O.V., Shirinsky I.V., Kozlov V.A. Efficacy of acupuncture in patients with diabetes-associated osteoarthritis. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina = Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 2015, Vol. 13, no. 3, pp. 25-30. (In Russ.)]
10. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 39-48. [Shirinsky V.S., Kazygashева E.V., Shirinsky I.V. Inflammation and immunity: a role of pathogenesis of osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 39-48. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48.
11. Ширинский В.С., Калиновская Н.Ю., Филатова К.Ю., Ширинский И.В. Клиническая и иммунологическая характеристика метаболического фенотипа остеоартрита // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 2. С. 327-334. [Shirinsky V.S., Kalinovskaya N.Yu., Filatova K.Yu., Shirinsky I.V. Clinical and immunological features of metabolic phenotype of osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 327-334. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-CAI-1881.
12. 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.
13. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2017, Vol. 69, no.1, pp. 9-21.
14. Boyanapalli S.S., Tony Kong A.N. “Curcumin, the king of spices”: epigenetic regulatory mechanisms in the prevention of cancer, neurological, and inflammatory diseases. *Curr. Pharmacol. Rep.*, 2015, Vol. 1, pp. 129-139.
15. Buhmann C., Mobasher A., Busch F., Aldinger C., Stahlmann R., Montaseri A., Shakibaei M. Curcumin modulates nuclear factor kappa B-mediated inflammation in human tenocytes *in vitro*: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 32, pp. 28556-28566.
16. de Lange-Brokaar B.J., Kloppenburg M., Andersen S.N., Dorjée A.L., Yusuf E., Herb-van Toorn L., Kroon H.M., Zuurmond A.M., Stojanovic-Susulic V., Bloem J.L., Nelissen R.G., Toes R.E., Ioan-Facsinay A. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarth. Cartilage*, 2016, Vol. 24, no. 4, pp. 664-671.
17. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*, 2010, Vol. 1, no. 67 (5), pp. 446-457.
18. Harvey A.L., Edrada-Ebel R., Quinn R.J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2015, Vol. 14, no. 2, pp. 111-129.
19. Madhu K., Chanda K., Saji M.J. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, 2013, Vol. 21, no. 2, pp. 129-136.
20. Madsen M.V., Gotzsche P.C. Acupuncture treatment for pain systematic review of Randomized clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and acupuncture groups. *Br. Med. J.*, 2009, Vol. 27, pp. 338-346.

21. Miller M.D., Paradis C.F., Honck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research application of the Cumulative illness Rating Scale. *Psychiatry Res.*, 1992. Vol. 41, no. 3, pp. 237-242.

22. Nakagawa Y., Mukai S., Yamada S., Matsuoka M., Tarumi E., Hashimoto T., Tamura C., Imaizumi A., Nishihira J., Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J. Orthop. Sci.*, 2014, Vol. 19, pp. 933-939.

23. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.*, 2009, Vol. 121, pp. 9-20.

24. 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.

25. Shirinsky I., Shirinsky V. H₁-antihistamines are associated with lower prevalence of radiographic knee osteoarthritis: a cross-sectional analysis of the Osteoarthritis Initiative data. *Arthritis Res. Ther.*, 2018, Vol. 20, 116. doi: 10.1186/s13075-018-1619-7.

26. WHA 67.18 – Traditional Medicine. WHA Resolution; Sixty-seventh World Health Assembly, 2014. Available at: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21462ar/>.

27. Witt C., Brinkhaus B., Jena S., Linde K., Streng A., Wagenpfeil S., Hummelsberger J., Walther H.U., Melchart D., Willich S.N. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet*, 2005. Vol. 366, pp. 136-143.

Авторы:

Ширинский В.С. — д.м.н., профессор, главный 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

Филатова Е.Ю. — клинический ординатор лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

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

Authors:

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

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

Filatova E.Yu., Clinical Resident, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

Поступила 01.05.2020

Отправлена на доработку 06.05.2020

Принята к печати 08.05.2020

Received 01.05.2020

Revision received 06.05.2020

Accepted 08.05.2020