

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОТЕРАПИИ И АКУПUNKТУРЫ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРИТА – ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск)

Efficacy of phytotherapy and acupuncture in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis: a pilot study

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

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of
Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russian Federation)

РЕЗЮМЕ

Актуальность исследования определяется высокой распространенностью метаболического синдрома (МС) (от 20 до 35 % населения России), частым сочетанием МС с остеоартритом (ОА) и неудовлетворительными методами лечения этой полиморбидной патологии.

Цель: Оценка эффективности и безопасности приема парафармацевтического средства «Эпигенорм антивир» (ЭА) в комбинации с акупунктурой у больных остеоартритом в сочетании с метаболическим синдромом (ОАМС). Впервые показано анальгетическое действие ЭА и акупунктуры у больных ОАМС, позитивное влияние на показатели качества жизни, физическое и психическое здоровье.

Впервые выявлено многоцелевое действие ЭА и акупунктуры на проявления ОА и компоненты МС – системное противовоспалительное, липидкорректирующее, антиатерогенное. Обнаруженные свойства делают назначение ЭА в сочетании с акупунктурой больным с ОАМС более предпочтительным, поскольку не требует назначения препаратов, снижающих содержание липидов, антиатерогенных, противовоспалительных средств и сокращает прямые расходы на лечение. Результаты предполагают синергичное действие ЭА и акупунктуры, обосновывают проведение слепых, рандомизированных клинических испытаний на большей выборке больных ОАМС.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, полиморбидность, качество жизни, куркума, эпигенорм антивир, акупунктура, плеiotропность.

RESUME

The rationale for doing this study was based on high prevalence of metabolic syndrome (MS) (from 20 to 35% of the whole population of Russia), frequent co-occurrence of osteoarthritis (OA), and suboptimal treatments of this comorbidity. The aim was to assess efficacy and safety of parapharmaceutical product Epigenorm Antivir (EA) in combination with acupuncture in patients with OA and MS (OAMS). For the first time we demonstrated analgesic effects of EA and acupuncture in OAMS, improvement in quality of life, physical and mental health. The study showed pleiotropic effects of EA and acupuncture on signs of OA and components of MS – systemic anti-inflammatory, lipid modulating and anti-atherogenic. Our findings support the combination of EA and acupuncture as a preferred option in OAMS patients as this combination might obviate the need for lipid-modulating, anti-atherogenic and anti-inflammatory drugs and thus reduce direct treatment costs. The results suggest synergistic effects of EA and acupuncture and provide a rationale for larger scale, double-blind, randomized clinical trials in patients with OAMS.

Keywords: osteoarthritis, metabolic syndrome, polymorbidity, quality of life, curcuma, acupuncture, pleiotropic.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, число больных, имеющих клинические и рентгенологические признаки болезни, существенно увеличивается

с возрастом. По данным эпидемиологических исследований, в РФ количество пациентов с ОА составляет около 15 миллионов человек [1, 2], за период 2010–2014 годы заболеваемость возросла на 12,1 %.

Патогенез ОА связывают с действием генетических, эпигенетических, биомеханических, метаболических и других факторов, которые приводят к развитию вялотекущего воспаления во всех структурах сустава, вовлечению в процесс клеток иммунной системы, жировой ткани, их медиаторов и формированию разнообразных по фенотипу и патогенезу клинических вариантов болезни [1, 3, 4]. Метаболический фенотип ОА [5] – ОА, ассоциированный с метаболическим синдромом (ОАМС), возникает в результате сочетания метаболических нарушений – висцерального ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии с артериальной гипертензией [2, 5]. Частота МС в популяции лиц старше 18 лет колеблется от 10 до 30 %, в России – от 20 до 35 %. [1, 6]. Предполагается, что ОА и составляющие МС взаимосвязаны одним патофизиологическим процессом – системным низкоуровневым воспалением [7]. Лечение полиморбидных заболеваний является одной из актуальных проблем медицины, поскольку число таких больных с возрастом неуклонно растет во всем мире, а терапия характеризуется неизбежной полипрагмазией [8]. Поэтому разработка новых препаратов с многоцелевым (противовоспалительным иммуномодулирующим, анальгетическим, липидкорректирующим пр.) действием представляется обоснованной. Требованиям плейотропности отвечают некоторые препараты и парафармацевтики растительного происхождения [9]. Производителем (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) многоцелевого терапевтического действия. Благодаря свойствам входящих в его состав компонентов и технологии их обработки, он обладает плейотропным 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 своём составе экстракт корня солодки (источник глицирризиновой кислоты), экстракт корня куркумы (источник куркумина), экстракт зелёного чая (источник катехинов), экстракт листьев облепихи (источник полифенолов), витамин С. Клинические испытания ЭА у больных метаболическим синдромом показали его эффективность в отношении всех

составляющих синдрома [10]. 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 [11].

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения «Эпигенорм антивир» в сочетании с классической акупунктурой у больных остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом (ОАМС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследована 21 женщина с МС, клиническими и рентгенологическими признаками гонартроза. Диагноз ОА коленного сустава устанавливался согласно критериям ACR 1986 г., МС соответственно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [12]. У всех больных зарегистрирована 2–3 рентгенологическая стадия гонартроза, по критериям Kellgren-Lawrence.

Дизайн исследования – пилотное исследование «до – после».

Больные ОАМС получали «Эпигенорм антивир» в суточной 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 (г. Тянь-цзин, Китай). Преобладающим синдромом у больных оказался синдром «Пустоты почек» (SHENXU), количество сеансов акупунктуры назначалось индивидуально, ежедневно, на курс 15–20 сеансов.

Основной критерий включения – показатели уровня боли и здоровья по ВАШ более 50 мм. Прием нестероидных противовоспалительных средств за время 12 недель лечения не допускался. Для лечения гипертонической болезни (ГБ) больные постоянно принимали гипотензивные препараты. Клиническое обследование и забор крови проводились до приема ЭА на первом (W0) и последнем (W12) визитах.

Первичная конечная точка – состояние здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Вторичные конечные точки – оценка качества жизни по шкале Short Form-36 (SF-36)

[13], (русскоязычная версия валидизирована Международным центром исследований качества жизни г. Санкт-Петербурга) [14], русскоязычная версия PHQ-9 (Patient Health Questionnaire – шкала депрессии)[15].

Оценивали индекс коморбидности CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [16], уровень системного воспаления определяли по содержанию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке периферической крови (ПК) (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия) согласно инструкции фирмы производителя, концентрацию липидов в сыворотке ПК выявляли стандартным методом.

Статистический анализ. Описательная статистика представлена медианой и межквартильными интервалами, средней арифметической и стандартным отклонением. Различия между средними величинами оценивалось с помощью парного t-критерия Стьюдента. Интерпретация размера эффекта по Cohen: 0,2 – малый, 0,5 – умеренный, 0,8 – большой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные были пожилого возраста (межквартильные интервалы 61,5–70,5 лет), с давностью заболевания ОА и гипертонической болезнью 3–7 лет, умеренными показателями CIRS-G (межквартильные интервалы 8–11), страдали ожирением (межквартильные интервалы индекса массы тела 32–36,6).

В табл. 1 представлены данные о показателях физического и психического здоровья по ВАШ, опросникам SF-36 и PHQ-9 у больных ОАМС в начале и конце наблюдения.

Из табл. 1 следует, что у больных ОАМС в начале наблюдения регистрировались показате-

тели, свидетельствующие о выраженном снижении субъективной оценки состояния физического и психического здоровья. Это касалось оценки больными уровня здоровья по ВАШ и большинства показателей субшкал SF-36, значения которых были ниже 50, за исключением показателей субшкал «Психическое здоровье» и «Социальное функционирование» (52,7 и 60,4, соответственно). Средние значения показателя уровня депрессии свидетельствовали об умеренной депрессии.

Установлено, что комбинированная терапия в 2,4 раза улучшала значения показателя здоровья по ВАШ – первичной конечной точке.

Помимо этого, большинство показателей субшкал физического и психического компонентов здоровья SF-36 претерпели к концу наблюдения положительную динамику, за исключением показателей субшкалы «Психическое здоровье». В конце лечения практически в 2 раза снизился показатель уровня депрессии по шкале PHQ-9. Важно отметить, что размер перечисленных эффектов был, по критериям Cohen, умеренным или высоким.

В табл. 2 представлены данные о влиянии терапии на содержание С-реактивного белка и показатели содержания липидов (лабораторных компонентов МС) в сыворотке ПК.

Из табл. 2 следует, что сочетанное вмешательство приводило к двукратному снижению уровня СРБ, а также статистически значимому снижению общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и индекса атерогенности.

Необходимо отметить, что у всех наблюдавшихся больных за 12 недель лечения не зарегистрировано ни одного эпизода гиперто-

Таблица 1

Показатели физического и психического здоровья у больных ОАМС в динамике лечения.

Показатели	До лечения (W0)	После лечения (W12)	P	Размер эффекта (Cohen)
Показатель здоровья (ВАШ)	57,6 (15,8)	23,7 (20,5)	0,001	1,8
Физическое функционирование SF-36	34,8 (18,5)	48,8 (23,4)	0,013	-0,66
Рольное функционирование SF-36	12,0 (22,3)	46,1 (33,7)	0,001	-1,2
Выраженность боли SF-36	30,3 (19,8)	51,9 (23,8)	0,001	-0,98
Общее состояние здоровья SF-36	36,1 (13,8)	53,2 (16,2)	0,007	-1,13
Психическое здоровье SF-36	52,7 (18,1)	63,1 (13,1)	0,124	-0,6
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием SF-36	9,5 (15,6)	62,3 (34,6)	0,001	-1,9
Социальное функционирование SF-36	60,4 (23,0)	76,8 (23,0)	0,043	-0,713
Жизненная активность SF-36	42,5 (10,2)	54,0 (16,9)	0,013	-0,823
Показатель уровня депрессии PHQ-9	12,7 (5,7)	7,0 (4,4)	0,001	1,23

Примечание. В табл. 1, 2 в графах 2–3 средняя арифметическая и среднее квадратическое отклонение.

**Содержание липидов и СРБ в сыворотке ПК больных ОАМС
до и после комбинированного лечения**

Показатели	До лечения (W0)	После лечения (W12)	P
С-реактивный белок	6,05 (1,3)	3,2 (0,7)	0,022
Общий холестерин, ммоль /л	6,33 (0,35)	5,0 (0,24)	0,024
Холестерин ЛПНП, ммоль /л	3,26 (0,26)	2,43 (0,2)	0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль /л	1,27 (0,1)	1,35 (0,12)	0,260
Триглицериды, ммоль /л	2,02 (0,16)	1,31 (0,1)	0,005
Индекс атерогенности	3,52 (0,27)	3,06 (2,3)	0,001

нического криза, и терапия гипотензивными препаратами не претерпела изменений.

У двух пациентов через неделю после начала сеанса акупунктуры отмечено кратковременное (2–3 дня) усиление болей в коленных суставах, которые не потребовали назначения анальгетиков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность и сложность проблемы полиморбидности обусловлена тем, что она рассматривается не как простое сочетание нескольких болезней. Комбинация фенотипов отдельных заболеваний, их патогенез представляет собой новое целое с малоизученными, эмерджентными свойствами и иными возможностями терапии [8]. Выделяют особые формы полиморбидности – синтропии, характеризующиеся, по мнению академика В.П. Пузырева, наличием общих («синтропных») генов предрасположенности и сходством патогенеза тех заболеваний, которые входят в состав полипатии и формируют конкретный фенотип синтропии [17]. Предполагается, что частое сочетание ОА и МС обусловлено их патогенетическим сходством, основу которого составляет вялотекущее воспаление, а ОАМС-фенотип относится к группе синтропий [17, 4, 7]. Отсюда необходимость холистического (персонализированного) подхода к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу ОАМС.

Ранее нами было высказана гипотеза, что применение препаратов, направленных на центральные узлы сети межклеточных взаимодействий, у больных синтропиями может вызывать плейотропный эффект [18], способствующий лечению не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Альтернативой «узловой терапии» является применение препаратов растительного происхождения, обладающих многоцелевым действием, в част-

ности соединений, полученных из корневища *Curcuma longa* [19, 20]. Плейотропное действие куркумы показано в ряде исследований [19, 20, 21]. Сложность композиции экстрактов лекарственных растений в составе ЭА, отсутствие данных о фармакодинамике, выраженный клинический эффект от приема не исключает возможность синергического действия куркумы, остальных компонентов ЭА и акупунктуры в реализации плейотропного эффекта у больных ОАМС.

Ухудшение показателей психического здоровья обусловлено, вероятно, наличием признаков умеренной депрессии, выявленных на скрининге с помощью опросника PHQ-9. Депрессия у больных ОА является элементом патогенетической связки: «боль – депрессия – нарушения цикла сон – бодрствование», способствует снижению физических и психических возможностей больного и, как следствие, качества жизни [22]. Примечательно, что прием ЭА и курс акупунктуры в 2 раза уменьшил признаки депрессии, тогда как показатели субшкалы SF-36 «Психическое здоровье» изменений не претерпели.

Результаты исследования выявили у больных ОАМС дислипидемию, которая является критерием диагноза МС и биомаркером развития атеросклероза и его грозных последствий. В конце лечения регистрируется статистически значимое снижение содержания в сыворотке ПК общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, что позволяет предполагать антиатерогенное действие, в первую очередь, ЭА. В пользу этого предположения говорит также двукратное снижение в сыворотке ПК содержания С-реактивного белка – маркера системного воспаления и развития атеросклероза [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты оценки эффективности и безопасности применения ЭА в сочетании с акупунктурой у больных ОАМС свидетельствуют о многоцелевом действии комплексного вмешательства: улучшение показателей общего состояния здоровья и качества жизни, снижение признаков депрессии. Клинические показатели ассоциируются с уменьшением содержания липидов, противовоспалительным и антиатерогенным эффектами. Установленные свойства дают основания для проведения более масштабных, контролируемых слепых, рандомизированных клинических испытаний. Цель таких исследований – получение доказательных данных об эффективности и безопасности приема парафармацевтика ЭА в сочетании с классической акупунктурой у больных ОАМС, сведений о возможности снижения избыточного лечения и уменьшения прямых затрат на терапию.

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

Источник финансирования. Работа выполнялась в рамках государственного задания НИИФКИ по теме 044.

Соответствие принципам этики. Протокол клинического исследования, форма информационного листка 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений / Л.И. Алексеева // Ожирение и метаболизм. – 2019. – 16. – №3. – С.75–82.
2. Балабанова, Р.М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т.54. – №3. – С.266–270.
3. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №2. – С.157–163.
4. Ширинский, В.С. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита / В.С. Ширинский, Е.В. Казы-

гашева, И.В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2019. – т. 21. – №1. – С.39–48.

5. Головач, И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита. Современные взгляды на патогенез, механизмы прогрессирования и подходы к лечению / И.Ю. Головач // Украинский ревматологический журнал. 2018. – Т. 71. – №1. – С.2–7.

6. Рудой, О.В. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему / О.В. Рудой, О.В. Черныш // Военная медицина. – 2016. – №1. – С.107–114.

7. Berenbaum, F. Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis / F. Berenbaum, T.M. Griffin, R. Liu-Bryan // Arthritis Rheum. – 2017. – v. 69. – №1. – pp.9–21

8. Ширинский, В.С. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22. – №4. – С.609–624.

9. Harvey, A.L. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era / A.L. Harvey, R. Edrada-Ebel, R.J. Quinn // Nat Rev Drug Discov. – 2015. – v. 14. – №2. – pp.111–29.

10. Савкин, И.В. Клиническая эффективность нутрицевтика эпигеном – направленного действия при метаболическом синдроме / И.В. Савкин, И.А. Гольдина // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т.12. – №4. – С.736–738.

11. WHA 67.18 – Traditional Medicine. WHA Resolution; Sixty-seventh World Health Assembly, 2014.

12. Диагностика и лечение метаболического синдрома // В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. – М.: Силиция-Полиграф; 2009. – С.106–43.

13. Ware, J.E. The MOS 36 – item Short – Form Health Survey / J.E. Ware // Medical Care. 1992. – v. 8. – pp.473–483.

14. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.

15. Русскоязычная версия опросников phq-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики / Н.В. Погосова, Т.В. Довженко, А.Г. Бабин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13. №3. – С.18–24.

16. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research application of the Cumulative Illness Rating Scale / M.D. Miller, C.F. Paradis, P.R. Honck [et al.] // Psychiatry Res. – 1992; v.41. – №3. – pp.237–242.

17. Пузырев, В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека / В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008; 9: 3–9.

18. Ширинский, В.С. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т.29. – №4. – С.13–21.

19. Curcumin, inflammation and chronic diseases: how are they linked? / Y. He, Y. Yue, X. Zheng [et al.] // Molecules. – 2015. – v. 20. – pp.9183–9213.

20. Curcumin modulates nuclear factor kappaB-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase / C. Buhrmann, A. Mobasheri, F. Busch [et al.] // J. Biol Chem. – 2011. – v. 286. – №32. – pp.28556–66.

21. Boyanapalli, S.S. «Curcumin, the king of spices»: epigenetic regulatory mechanisms in the prevention of cancer, neurological, and inflammatory diseases / S.S. Boyanapalli, A.N. Tony Kong // Curr. Pharmacol. Rep. – 2015. – v.1. – pp.129–139.

22. Остеоартрит и депрессия / Н.И. Коршунов, Е.В. Речкина, Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева // Научно-практическая ревматология. – 2018; 56(1):93–98.

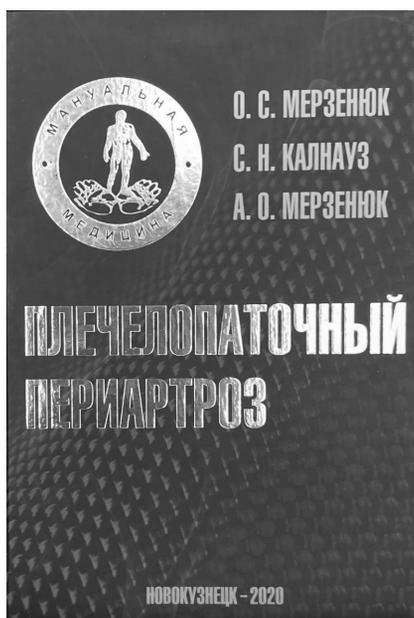
23. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, В.А. Сумеркина [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – №16. – С.86–93.

Адрес автора

д.м.н. Ширинский Иван Валерьевич, в.н.с., врач-ревматолог, заведующий лабораторией
ivan.shirinsky@gmail.com

О.С. Мерзенюк, С.Н. Калнауз, А.О. Мерзенюк

ПЛЕЧЕЛОПАТОЧНЫЙ ПЕРИАРТРОЗ



В 2020 году вышла в свет новая монография известного российского ученого, д.м.н., профессора Мерзенюка О.С., написанная в соавторстве с доцентом Калнаузом С.Н. Книга посвящена одной из распространенных и весьма упорных патологий опорно-двигательного аппарата – плечелопаточному периартрозу: его классифицированию, разработке наиболее эффективных методов диагностики и лечения различных вариантов и форм.

В работе предложены оптимальные варианты эффективного применения комбинированной мануальной и ударно-волновой терапии с использованием лечебных медикаментозных блокад в зависимости от конкретных особенностей болевого синдрома.

Предложен и разработан новый подход к изучению и обоснованию особенностей клинических проявлений висцерогенного механизма развития и поддержания течения плечелопаточного периартроза при наличии актуальных биомеханических нарушений внутренних органов брюшной полости.

Книга содержит 192 стр. формата А4, иллюстрирована 166 фотографиями и рисунками.

Рецензент книги: А.А. Скоромец, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, главный невролог г. Санкт-Петербурга.

Контакты: т. +7-918-409-57-48, +7-963-160-09-86;

e-mail: manmed_osm@mail.ru