

И.В. Ширинский, О.А. Половникова, В.С. Ширинский

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ – ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)

Проблема коморбидности является одной из наиболее актуальных в клинической иммунологии. Наиболее распространенные органонеспецифические аутоиммунные заболевания — ревматоидный артрит (РА) и псориаз ассоциированы с ускоренным развитием атеросклероза и повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф. Перспективным направлением в лечении аутоиммунных болезней, осложненных коморбидной патологией, является использование соединений с многоцелевым действием. К числу таких препаратов относятся ингибиторы 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статины) и агонисты PPAR-α (фибраты), обладающие противовоспалительными, иммуномодулирующими и антиатерогенными свойствами. В данном обзоре обобщены результаты собственных исследований, изучавших обоснование использования, эффективность, безопасность, и фармакодинамику статинов и фибратов при РА и псориазе.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, псориаз, атеросклероз, статины, фибраты

AUTOIMMUNE DISEASES AND ATHEROSCLEROSIS – PROBLEMS OF TREATMENT

I.V. Shirinskiy, O.A. Polovnikova, V.S. Shirinskiy

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk

The problem of comorbidity is one of the most important problems in clinical immunology. The commonest non-organ specific autoimmune diseases — rheumatoid arthritis (RA) and psoriasis are linked with accelerated atherosclerosis progression and increased cardiovascular risk. In autoimmune disorders associated with comorbidities the use of multitargeted drugs holds a promise. Examples of such drugs include the inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (statins) and agonists of PPARα (fibrates) which exert anti-inflammatory, immunomodulating, and anti-atherogenic activities. In this review we summarize our own research on statins and fibrates pre-clinical pharmacology, their efficacy and safety in patients with RA and psoriasis.

Key words: rheumatoid arthritis, psoriasis, statins, fibrates

Проблема сопутствующих заболеваний, методов их диагностики, профилактики и лечения является одной из актуальных в медицине. Проблема междисциплинарна, привлекает внимание не только клиницистов разных специальностей, но и генетиков, патофизиологов, морфологов, иммунологов и конечно фармакологов. Цель сообщения — анализ данных литературы и собственных данных посвященных патогенетическому обоснованию применения, оценке эффективности и безопасности ряда препаратов обладающих многоцелевым действием в лечении некоторых аутоиммунных заболеваний, подверженных риску развития атеросклероза и его последствий.

Коморбидность — сосуществование у одного пациента нескольких синдромов (транссиндромальная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой [11]. Можно привести множество примеров коморбидности — ИБС и артериальная гипертензия, сахарный диабет и остеоартрит, гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия, атопический дерматит и бронхиальная астма и др. Все коморбидные патологии объединяет следующее:

- трудности дифференциального диагноза в дебюте болезни, на этапах ее эволюции, приводящие к несвоевременному и неадекватному лечению;
- полипрагмазия, приводящая к повышенному риску развития нежелательных явлений;

- увеличение риска неблагоприятных исходов болезни;

- высокая стоимость лечения вследствие повышения прямых и непрямых затрат.

В последние годы стало известно, что основной причиной высокой смертности больных аутоиммунными заболеваниями является раннее формирование и ускоренное прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, обуславливающего развитие инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти [13, 14, 16] РА и псориаз являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний [15, 19]. Очевидно, что поиск методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений является не менее актуальной проблемой, чем разработка новых эффективных методов фармакотерапии самих болезней. Тем более, существующие в настоящее время методы системной терапии РА и псориаза не способны в достаточной мере снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний или повышают его.

Известно, что при хроническом воспалении изменения в иммунной системе сопряжены с изменениями липидного обмена в крови, печени, жировой и других тканях. Обсуждаются два основных механизма интеграции метаболизма липидов и иммунного ответа, один из которых связан с синтезом холестерина [17], другой — с активностью суперсемейства ядерных X-рецепторов [20]. Пред-

полагается, что эта взаимосвязь лежит в основе общности патогенеза аутоиммунных заболеваний и атеросклероза и является основанием для поиска

препаратов, обладающих многоцелевым действием — противовоспалительным, антиатерогенным и иммуномодулирующим.

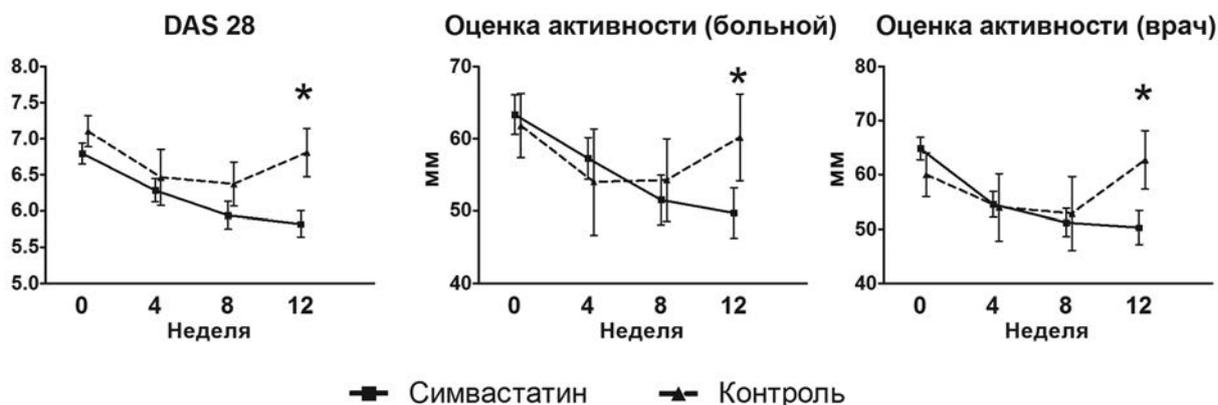


Рис. 1. Сравнение изменений клинических параметров у больных РА при приеме симвастатина 40 мг в сутки и плацебо. DAS28 – индекс болезни с 28-суставным счетом.

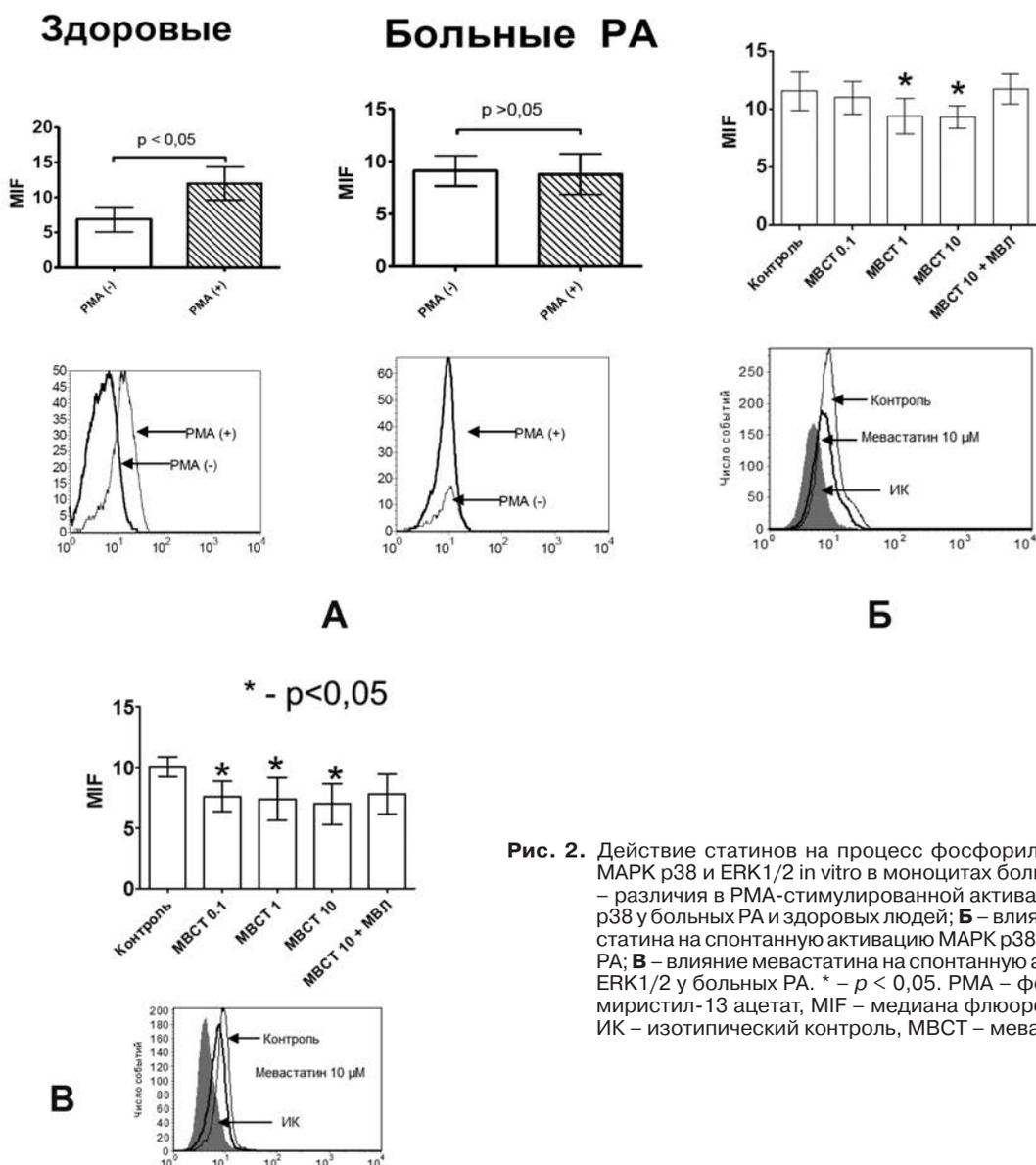


Рис. 2. Действие статинов на процесс фосфорилирования MAPK p38 и ERK1/2 in vitro в моноцитах больных РА. **А** – различия в PMA-стимулированной активации MAPK p38 у больных РА и здоровых людей; **Б** – влияние мевастатина на спонтанную активацию MAPK p38 у больных РА; **В** – влияние мевастатина на спонтанную активацию ERK1/2 у больных РА. * – $p < 0,05$. PMA – форбол-12-миристил-13 ацетат, MIF – медиана флюоресценции, ИК – изотипический контроль, MBCT – мевастатин.

Ранее нами было показано, что у больных ревматоидным артритом (РА) и псориазом выявляются проатерогенные изменения липидного спектра крови и связь содержания провоспалительных цитокинов с активностью болезни и дислипидемией [4, 5].

Эти данные, а также данные о «холестеринне-зависимых» противовоспалительных и иммуномодулирующих свойствах статинов [6], послужили основанием для проведения клинических испытаний эффективности и безопасности приема симvastатина у больных РА (рис. 1) [3].

Установлено, что к концу 12 недели приема симvastатина в дозе 40 мг ежедневно у больных РА статистически значимо снизились значения интегрального показателя активности болезни DAS 28. Умеренный EULAR-ответ развился у 33,3 % больных опытной группы и у 18,5 % больных получавших плацебо. Показано, что клинический эффект от приема симvastатина ассоциирован со снижением спонтанной, коллаген-11 индуцированной пролиферации мононуклеаров периферической крови, уровня ИЛ-17 и ИЛ у ответчиков на лечение [10].

Предполагается, что внутриклеточные механизмы действия статинов при РА обусловлены их влиянием на митогенактивированные протеинкиназы (МАРК) (рис. 2) [7].

Было показано, что прием симvastатина больными РА приводит к уменьшению содержания холестерина проатерогенных субфракций липопротеинов и увеличению холестерина антиатерогенных субфракций [1]. Кроме того, показано, что симvastатин снижает содержание иммунологических маркеров атеросклероза – СРБ и ИЛ-6 и это все свидетельствует о об антиатерогенном действии симvastатина [8].

Сходным с РА по патогенезу органонеспецифическим аутоиммунным заболеванием является псориаз. Известно, что псориаз, также как и РА, ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушениями липидного обмена [13].

Были проведены исследования по изучению эффективности, безопасности иммунофармакодинамики приема симvastатина у больных с умеренным и тяжелым вульгарным псориазом [2] (рис. 3).

На восьмой неделе терапии в опытной группе больных зарегистрировано статистически значимое снижение интегрального показателя тяжести и площади поражения кожи PASI. Полно или почти полное очищение кожи, по мнению врача, было зарегистрировано у 40 % больных получавших симvastатин, тогда как в контрольной группе частота этого события была в 2,5 раза меньше. Применение симvastатина было сопряжено с увеличением сывороточного ИЛ-10 и более чем двукратным повышением холестерина липопротеинов высокой плотности.

Таким образом, на примере двух аутоиммунных заболеваний установлено многоцелевое действие статинов – противовоспалительное, антиатерогенное и иммуномодулирующее. Это может служить основой для одной из новых стратегий лечения не только основного заболевания, но и грозной коморбидной патологии – сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза.

Другая возможность связана с применением агонистов рецепторов активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR) [9] (рис. 4).

Из рисунка видно, что агонисты PPAR, путем репрессии фактора транскрипции NF-κB приводят к снижению ряда провоспалительных

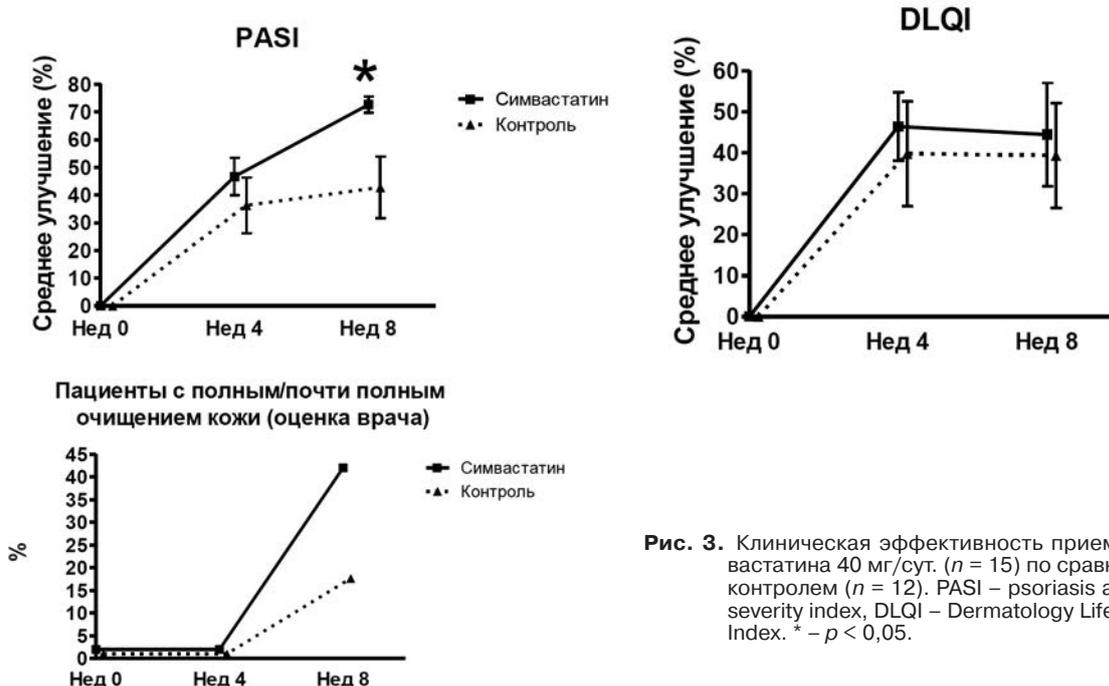


Рис. 3. Клиническая эффективность приема симvastатина 40 мг/сут. (n = 15) по сравнению с контролем (n = 12). PASI – psoriasis area and severity index, DLQI – Dermatology Life Quality Index. * – p < 0,05.

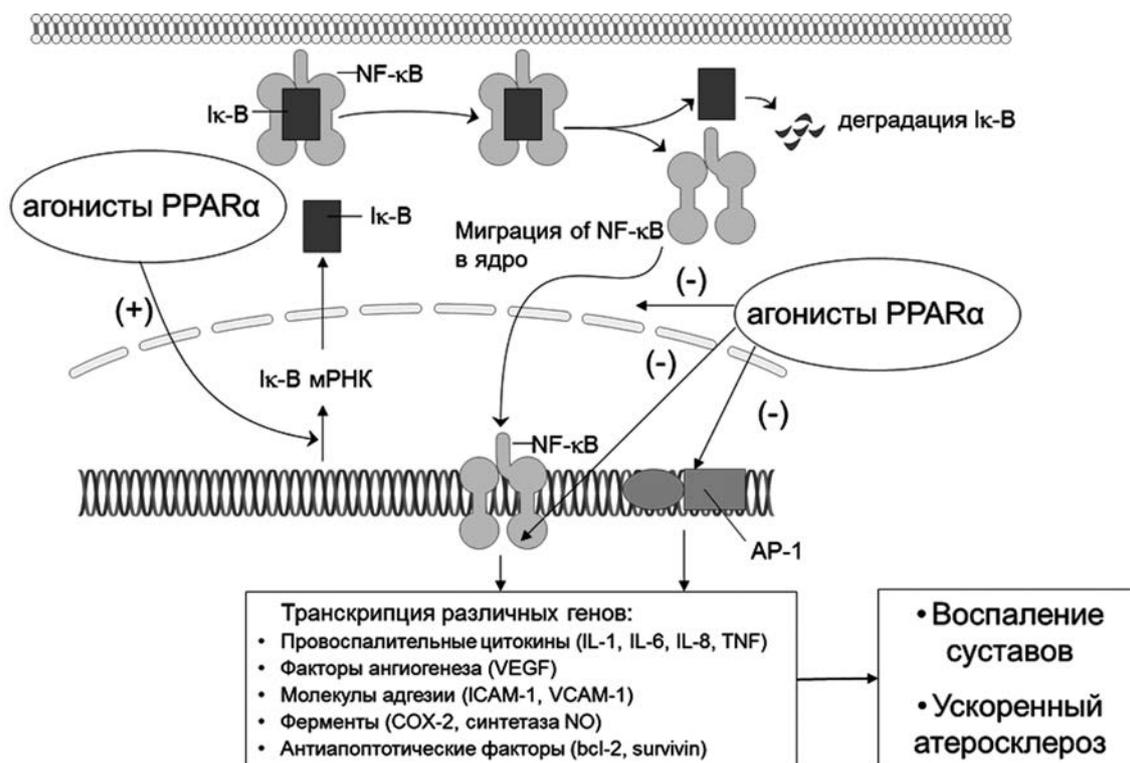


Рис. 4. Возможные механизмы противовоспалительного действия агонистов PPARα при РА.

медиаторов(цитокины, факторы ангиогенеза, молекулы клеточной адгезии, циклооксигеназа — 2 и др.). Учитывая известные данные о нормализующем влиянии агонистов PPAR на синтез, транспорт и разрушение липидов [12] они могут быть использованы в лечении аутоиммунных заболеваний с целью снижения активности воспаления и риска развития атеросклероза, его последствий.

Нами в «пилотных» исследованиях «до — после» было показано, что применение агониста PPAR фенофибрата у больных РА приводит на 12 неделе лечения к снижению активности болезни DAS-28. При этом умеренный EULAR-ответ выявлялся у 60 % пациентов. В динамике после лечения отмечено снижение уровня общего холестерина и триглицеридов [18].

Таким образом, результаты наших исследований и данные литературы обосновывают принципиально новую стратегию лечения АИЗ, связанную с применением ингибиторов ГМГ КоА редуктазы и агонистов PPAR как эффективных и безопасных средств с плейотропным действием, одновременно направленным на подавление активности болезни и снижении риска развития коморбидной патологии — атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Влияние симвастатина на активность болезни и содержание холестерина субфракций липопротеинов сыворотки крови у больных ревматоидным артритом // Терапевт. архив. — 2008. — № 3. — С. 63 — 65.

2. Ширинский И.В., Баровская Н.А., Леонова М.И., Кожевников В.С. и др. Опыт применения симвастатина при вульгарном псориазе // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2009. — № 5. — С. 88 — 92.

3. Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю., Ширинский В.С. и др. Эффективность и безопасность симвастатина при ревматоидном артрите: открытое контролируемое исследование // Мед. иммунология. — 2007. — № 4 — 5. — С. 477 — 482.

4. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Связь активности болезни и липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. — 2008. — № 12. — С. 40 — 43.

5. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Содержание субфракций липопротеинов сыворотки крови и их связь с фенотипом иммунокомпетентных клеток у больных псориазом // Вестн. дерматологии. — 2008. — № 3. — С. 40 — 43.

6. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов — новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний // Вестн. РАМН. — 2009. — № 2. — С. 26 — 32.

7. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Влияние статинов и биологических препаратов на активацию митоген-активированных протеинкиназ у больных ревматоидным артритом // Мед. иммунология. — 2009. — № 1. — С. 71 — 78.

8. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Влияние терапии симвастатином на иммунологические маркеры атеросклероза у больных ревматоидным

артритом // Мед. иммунология. — 2011. — № 1. — С. 101–104.

9. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Targeting Nuclear Hormone Receptors: PPARalpha Agonists as Potential Disease-Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis // Int. J. Rheumatol. — 2011. — Vol. 20. — P. 93.

10. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyova N.Y., Kozlov V.A. et al. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment // Scand. J. Rheumatol. — 2009. — Vol. 38. — P. 23–27.

11. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B., Salisbury C. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // Ann. Fam. Med. — 2009. — Vol. 7. — P. 357–363.

12. Abourbih S., Filion K.B., Joseph L., Schiffrin E.L. et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review // Am. J. Med. — 2009. — Vol. 122. — P. 961–968.

13. Boehncke W.H., Boehncke S. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences // G. Ital. Dermatol. Venereol. — 2008. — Vol. 143. — P. 307–313.

14. Gabriel S.E. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis // Am. J. Med. — 2008. — Vol. 121. — P. 9–14.

15. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 1735–1741.

16. Salmon J.E., Roman M.J. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Am. J. Med. — 2008. — Vol. 121. — P. 3–8.

17. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2009. — Vol. 49. — P. 123–150.

18. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Safety and efficacy of fenofibrate in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69. — P. 218.

19. Van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E., Boers M. et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 6. — P. 25–27.

20. Varga T., Nagy L. Nuclear receptors, transcription factors linking lipid metabolism and immunity: the case of peroxisome proliferator-activated receptor gamma // Eur. J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 38. — P. 695–707.

Сведения об авторах

Ширинский Иван Валерьевич – ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14; тел.: 3832282547)

Половникова Оксана Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН

Ширинский Валерий Степанович – заведующий лабораторией ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (630049, г. Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 179, кв. 75; тел.: 228-2597, факс: 2282597)