

УДК:616.727:615.79

Н.М. ШУБА¹, д. мед. н., професор; Т.Д. ВОРОНОВА¹, к. мед. н., доцент; А.С. КРИЛОВА¹, Г.В. ДАНИШЕВСЬКА²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;²Клінічна міська лікарня №7, Київ/

Вивчення ефективності структурно-модифікуючих препаратів у хворих на гонартроз

Резюме

Призначення діацереїну при лікуванні остеоартрозу може сповільнити його подальший розвиток, зменшити біль, поліпшити якість життя. Проведено оцінку динаміки клінічних проявів суглобового синдрому при прийомі діацереїну за шкалою ВАШ, альгофункціональними індексами Лекена, WOMAC. Досліджено вплив діацереїну на рівень цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β , NO), показники обміну речовин (ліпідний, вуглеводний), печінкові маркери, рівень сечової кислоти.

Ключові слова: остеоартроз, протизапальний ефект, структурно-модифікуючий ефект, діацереїн

Остеоартроз – гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідками. Остеоартроз (ОА) є захворюванням суглобів у цілому, що включає серію молекулярних змін у хрящі і субхондральній кістці, ускладнених запальним процесом у синовіальній оболонці, ураженням капсули суглоба, зв'язок та м'язів (Abramson S.B., Attur M., 2009).

Запалення, яке раніше вважали вторинним, на даний час розглядається як первинна подія при остеоартриті (Saxne T., Lindell M., 2003; Benito M.J., Veale D.J., 2005).

Серед різних факторів, відповідальних за патогенетичні зміни та запалення в суглобі, виділяють цитокіни. Цитокіни, які беруть участь у метаболізмі хряща, поділяють на три категорії:

- катаболічні цитокіни (IL-1 β , TNF- α , IL-17, та IL-18);
- регулюючі цитокіни (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, антагоніст рецептора IL-1, інтерферон- γ);
- анаболічні цитокіни (IGF-1, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, фактори росту фібробластів [FGF-2, FGF-4, FGF-8], кісткові морфогенетичні білки [BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, BMP-9 і BMP-13]) (Goldring M.B., Otero M., 2008).

IL-1 β та TNF- α є найбільш добре вивченими прозапальними цитокінами при ОА (Stannus O., Jones G., Cicuttini F. et al., 2010). Катаболічна дія IL-1 β та TNF- α здійснюється через інгібування синтезу протеогліканів та колагену II типу (Keny M.S., Bhounsule S.A., Rataboli P.V., 2014). На ранніх етапах остеоартриту TNF- α має більш високі значення та корелює зі стадією ОА, що вказує на більш інтенсивну запальну реакцію (Csifo Eniko, Katona Timea, 2014).

IL-1 β підвищує експресію гена металопротеаз (ММП) (Kobayashi M., Squires G.R. et al., 2005), індукуює синтез простагландину E2 (ПГЕ2) і вироблення оксиду азоту (NO) через індукцибельну NO-синтетазу (iNOS, або NOS2), стимулює продукцію інших

цитокінів, таких як IL-6, фактор інгібування лейкозу, IL-17, IL-18, хемокіни (Goldring M.B., Goldring S.R., 2007) та власну продукцію, що забезпечує постійне пошкодження хряща.

Серед анаболічних цитокінів найбільшу цікавість викликають IGF-1 та TGF- β . Інсуліноподібні фактори росту в великій кількості знаходяться в сироватці крові, мають ряд спільних властивостей з інсуліном (є його структурним і функціональним аналогом). IGF-2 – більш характерний для ембріональної стадії розвитку, тоді як IGF-1 – домінуючий представник групи у дорослої людини. IGF-1 сприяє проліферації та диференціюванню хондроцитів у пошкоджену матриксу та гальмує апоптоз (Hutchison M.R., Bassett M.H., White P.C., 2007), що свідчить про його участь у процесах репарації.

TGF- β є членом великого суперсімейства трансформуючих факторів росту, має спільні функціональні та сигнальні властивості з факторами росту кісткових морфогенетичних білків. TGF- β регулює клітинну проліферацію, диференціювання та функціонування екстрацелюлярного матриксу (Roberts A.B., Sporn M.B., 1993). TGF- β стимулює синтез колагену і протеогліканів та знижує діяльність металопротеаз, індукованих IL-1 (Finsson K.W., Parker W.L., 2010). Крім того, TGF- β підвищує експресію тканинного інгібітору металопротеаз (TIMP), таким чином також інгібуючи їх активність.

Тому в обґрунтуванні вибору структурно-модифікуючої терапії має важливе значення нейтралізація прозапальних цитокінів та вільних радикалів на фоні стимуляції факторів росту. Серед структурно-модифікуючих препаратів виділяють хондроїтину сульфат-4 і -6, глюкозаміни (глюкозаміну сульфат) і діацереїн. Нещодавно проведені дослідження препаратів з цієї групи, зокрема діацереїну, показали його вплив на окремі катаболічні та анаболічні медіатори (Moldovan F. et al., 2000; Sanchez C. et al., 2003; Martin G. et al., 2003).

Мета роботи: вивчити ефективність застосування діацереїну у пацієнтів з гонартрозом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було виконано на базі терапевтичного відділення Клінічної міської лікарні №7 м. Києва.

Проведено оцінку функціонального стану суглобового синдрому у 152 пацієнтів. У дослідження було включено 152 пацієнти (123 жінки та 29 чоловіків) з гонартрозом (I–III рентгенологічна стадія по Келгрэн–Лоуренсу), віком від 19 до 75 років. Хворим призначали діацереїн у дозі 50 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців. Функціональний стан хворих оцінювали за анкетой Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index (WOMAC).

У процесі дослідження 3 пацієнта вибули у зв'язку з розвитком побічної дії – діареї.

При аналізі показників больового синдрому та функціонального стану хворих за анкетой WOMAC (біль у спокої та при навантаженні, скутість, обмеження в повсякденній діяльності) спостерігали достовірне зниження ($p < 0,05$) всіх показників вже через 3 місяці від початку дослідження (рис. 1).

Крім того, зберігався терапевтичний ефект і після відміни препарату (рис. 2).

Враховуючи отримані результати та позитивний ефект лікування, було проведено ще одне дослідження ефективності діацереїну у пацієнтів з гонартрозом протягом 6 місяців.

У дослідження було включено 30 пацієнтів з гонартрозом (28 жінок та 2 чоловіки) віком від 35 до 75 років. Тривалість захворювання в середньому становила $7,1 \pm 1,05$ року (менше 5 років – 10 осіб, 5–10 років – 15 осіб, 11–15 років – 2 особи, 16–20 років – 2 особи, більше 20 років – 1 особа).

Загальну характеристику обстежених хворих наведено у таблиці 1.

Критерії включення у дослідження:

- діагноз ОА колінних суглобів, що відповідає критеріям EULAR;
- чоловіки та жінки будь-якої раси, віком 35–75 років;
- до початку дослідження у пацієнтів відмічалися больові відчуття не менше 15 із 30 днів, а загальні симптоми захворювання – протягом не менше півроку;
- рентгенологічне підтвердження діагнозу ОА (стадія за Келгрэн–Лоренсом I–III);
- оцінка за шкалою ВАШ 40 мм і більше при ходьбі;
- індекс Лекена від 4 балів;
- супутні захворювання: артеріальна гіпертензія I–III ступеня (систолический АТ > 140 мм рт.ст., діастолічний АТ > 90 мм рт.ст.), ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги I–III ФК, цукровий діабет 2-го типу;

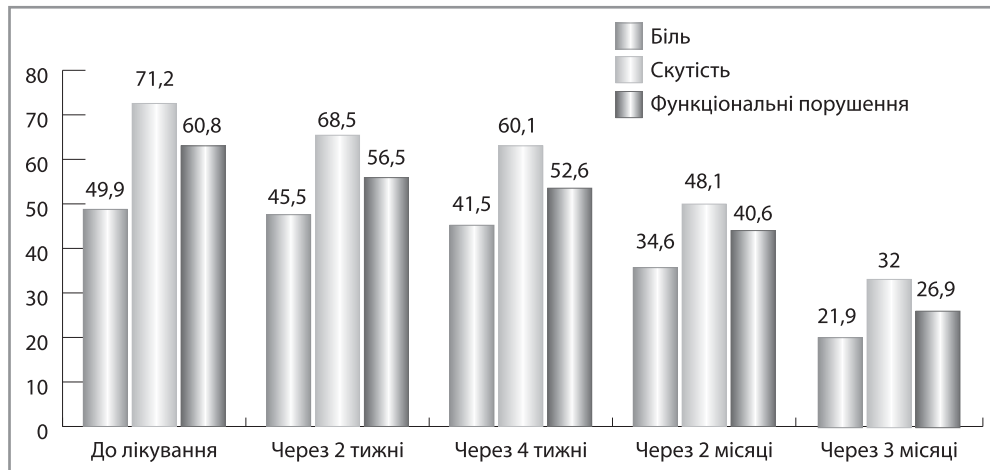


Рис. 1. Динаміка болю, скутості та функціональних порушень у хворих з остеоартрозом при лікуванні діацереїном (індекс WOMAC – ВАШ)

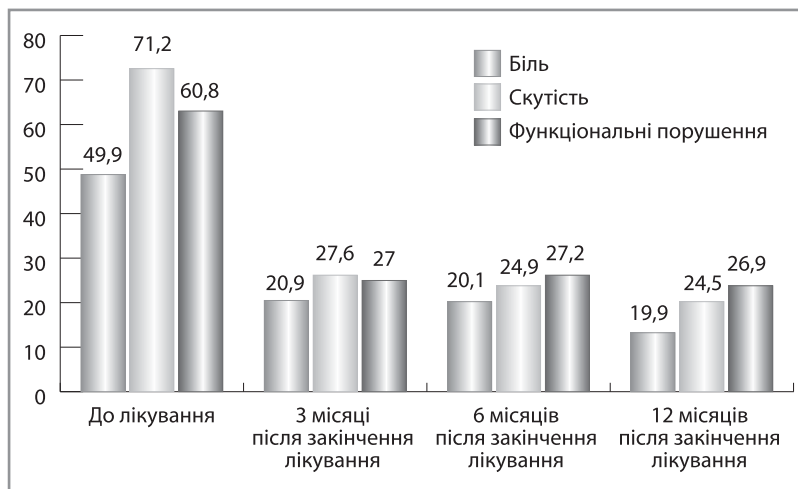


Рис. 2. Динаміка болю, скутості і функціональних порушень у хворих на остеоартроз після відміни діацереїну (індекс WOMAC – ВАШ)

Таблиця 1. Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група
Кількість хворих із них: чоловіки жінки	30 2 28
Середній вік, роки	$58,73 \pm 1,6$
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	$30,5 \pm 0,96$
Кількість хворих, які мають надмірну масу тіла (ІМТ $> 24,9$ кг/м ²)	25
Тривалість остеоартрозу, роки	
Середня	$7,1 \pm 1,05$
<5 років	10
5–10 років	15
11–15 років	2
16–20 років	2
>20 років	1
Кількість хворих, які мали стадію за Келгрэн–Лоренсом	
II	25
III	5
Кількість хворих, які мали супутню патологію:	
гіпертонічна хвороба	27
ішемічна хвороба серця	23
цукровий діабет 2-го типу	5

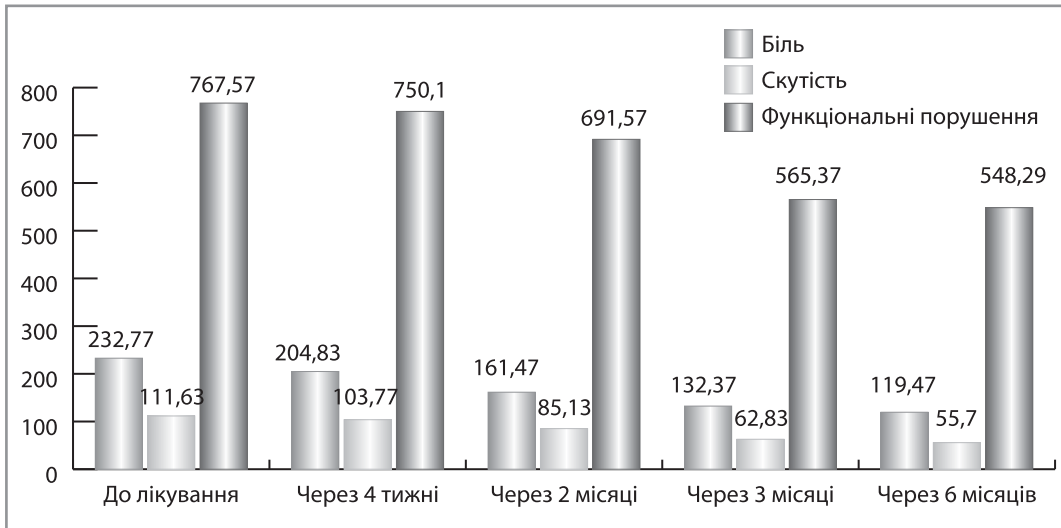


Рис. 3. Динаміка болю, скутості та функціональних порушень у хворих на остеоартроз при лікуванні діцереїном (індекс WOMAC, мм)

- доза гіпотензивних та цукрознижуючих препаратів має бути незмінною протягом всього дослідження, тривалість прийому на момент включення у дослідження має становити не менше 3 місяців. Пацієнти, які не приймали на момент первинного огляду препаратів зазначених груп, також можуть бути включені у дослідження.

Критерії виключення:

- гіперчутливість до досліджуваного препарату;
- одночасне застосування інших хондропротекторів;
- супутні захворювання: загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання органів кровотворення, тяжкі інфекційні захворювання, печінкова, ниркова недостатність, клінічно значимі стадії серцево-легеневої недостатності;
- наявність злоякісних новоутворень;
- недієздатність або обмежена дієздатність;
- участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Всім хворим до початку лікування та через 3 і 6 місяців терапії проводили традиційні клінічні методи дослідження, що включали збір сімейного та індивідуального анамнезу. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$.

Вираженість суглобового синдрому оцінювали за такими параметрами: біль під час руху (0–10 см за ВАШ), індекс WOMAC, індекс Лекена. Всім пацієнтам на початку спостереження проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів в прямій і боковій проєкціях. Рентгенологічну стадію ОА визначали за класифікацією J.H. Kellgren, J.S. Lawrence (1957) (Kellgren J.H., Lawrence J.S., 1957).

Всім хворим, що перебували під спостереженням, проводили загальноклінічні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів білірубіну, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатиніну, сечовини.

Імунологічні дослідження включали кількісне визначення в сироватці крові рівнів ІЛ-1 β (Bender MedSystems GmbH, Австрія),

TNF- α (Origenium, Фінляндія), IGF-1 (DRG, Німеччина), TGF- β (DRG, Німеччина), NO імуноферментним методом. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі Lab-line-100 (WestMedica, Австрія). Визначення концентрації холестерину в крові проводили за допомогою набору реактивів «HUMAN», Німеччина, сечової кислоти – «Філіст-Діагностика», Україна.

Для статистичної обробки даних застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистич-

ного аналізу та обробки даних «Біостатистика», «STATISTICA® 6.0» (StatSoftInc., США), «SPSS Statistics 20» (IBM, США).

Для лікування використано діцереїн (Флекцерин, ПАТ «Київський вітамінний завод») в дозі 50 мг двічі на добу протягом 6 місяців у всіх 30 пацієнтів.

Результати та їх обговорення

Оцінюючи біль за шкалою ВАШ, відмічено статистично достовірне зменшення її інтенсивності вже через 3 місяці лікування та майже вдвічі – через півроку застосування діцереїну порівняно з початковими показниками (табл. 2).

Результати оцінки тяжкості гонартрозу за індексом Лекена свідчать про позитивну його динаміку. Так, відмічено статистично достовірне зниження альгофункціонального індексу Лекена через 3 та 6 місяців лікування.

Таблиця 2. Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена до та після лікування діцереїном

Показник	До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
ВАШ при ходьбі, мм	54,73 \pm 1,60	40,70 \pm 2,05*	29,00 \pm 1,45**
Індекс Лекена, бали	11,5 \pm 0,53	9,17 \pm 0,53*	6,5 \pm 0,35**

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Таблиця 3. Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз до та після лікування діцереїном

Показник	До лікування	Після лікування
TNF- α , пг/мл	24,04 \pm 1,63	11,50 \pm 1,56*
ІЛ-1, пг/мл	21,07 \pm 1,61	12,98 \pm 0,97*
NO, мкмоль/л	1,42 \pm 0,09	0,81 \pm 0,07*
TGF- β , пг/мл	21,75 \pm 5,28	164,92 \pm 26,50**
IGF-1, нг/мл	41,76 \pm 6,06	108,58 \pm 11,06**

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

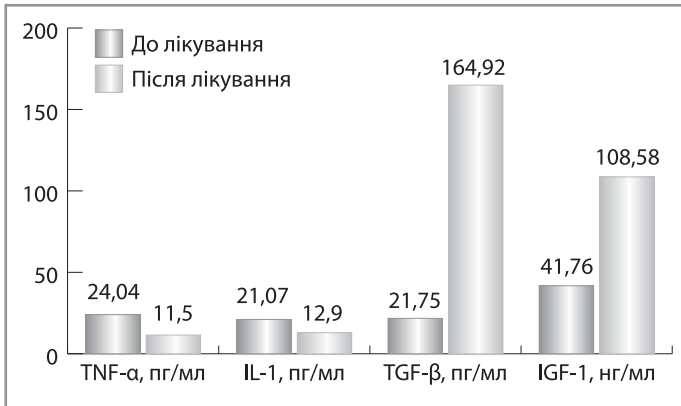


Рис. 4. Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз до та після лікування діацерейном

Таблиця 4. Динаміка загальноклінічних показників до та після лікування діацерейном

Показник	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	14,16±0,80	13,77±0,66
Креатинін, мкмоль/л	84,23±1,95	84,77±2,24
АлАТ, од./л	0,113±0,0048	0,108±0,0045
АсАТ, од./л	0,118±0,006	0,104±0,006
Сечовина, ммоль/л	5,55±0,14	5,58±0,23
Холестерин, ммоль/л	4,68±0,27	4,69±0,25
Глюкоза, ммоль/л	5,85±0,32	5,47±0,14
Сечова кислота, мкмоль/л	409,8±18,67	387,93±15,91

Було розраховано індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), який також достовірно зменшився. Рівень болю за WOMAC на початку дослідження становив 232,77±13,29 мм, після 6 місяців – 119,47±8,55 мм ($p<0,001$). Показник обмеження рухів у суглобі вранці та протягом дня за WOMAC на початку лікування становив 111,63±6,80 мм, через 6 місяців – 55,7±3,5 мм ($p<0,001$). Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC на початку дослідження становив 767,57±29,87 мм, через 6 місяців – 548,83±34,29 мм ($p<0,001$) (рис. 3).

Наприкінці дослідження через 6 місяців лікування було отримано результати, що свідчать про статистично достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1), вільних радикалів (NO) (табл. 3, рис. 4), статистично достовірне підвищення рівня анаболічних цитокінів (TGF- β , IGF-1). Отримані дані демонструють властивість діацерейну знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації у пацієнтів з гонартрозом.

Не було відмічено динаміки показників рівня глюкози крові, ліпідограми, білірубину, печінкових маркерів, креатиніну та сечовини, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах нормальних значень (табл. 4).

Проте було виявлено тенденцію до зниження вмісту сечової кислоти, рівень якої до лікування становив 409,8±18,67 мкмоль/л, після лікування діацерейном – 387,93±15,91 мкмоль/л. Отримані дані свідчать про можливість застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією та позитивний ефект діацерейну у пацієнтів з гіперурикемією.

Висновки

1. Виявлено позитивний вплив діацерейну на динаміку показників суглобового синдрому, а саме – статистично достовірне зниження вираженості болю за шкалою ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена.
2. При застосуванні діацерейну отримано статистично достовірне зниження рівнів прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1), вільних радикалів (NO), а також статистично достовірне підвищення рівнів анаболічних цитокінів (TGF- β , IGF-1). Ці дані свідчать про властивість діацерейну знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації у пацієнтів з гонартрозом.
3. Не було відмічено динаміки показників рівня глюкози крові, ліпідограми, білірубину, печінкових маркерів, креатиніну та сечовини, що свідчить про безпеку застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією.
4. При застосуванні діацерейну не відмічалось підвищення рівня сечової кислоти, що важливо при лікуванні хворих з гіперурикемією.

Список використаної літератури

1. Abramson S.B., Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 227.
2. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O. et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64 (9). – P. 1263–1267.
3. Csifo Eniko, Katona Timea, Arseni Julianna et al. Correlation of Serum and Synovial Osteocalcin, Osteoprotegerin and Tumor Necrosis Factor-Alpha with the Disease Severity Score in Knee Osteoarthritis // *Acta Medica Marisiensis.* – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 102–105.
4. Finsson K.W., Parker W.L., Chi Y. et al. Endoglin differentially regulates TGF- β -induced Smad2/3 and Smad1/5 signalling and its expression correlates with extracellular matrix production and cellular differentiation state in human chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18 (11). – P. 1518–1527.
5. Goldring M.B., Goldring S.R. Osteoarthritis // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 213 (3). – P. 626–634.
6. Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K. et al. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67 (Suppl. 3). – P. iii75–82.
7. Hutchison M.R., Bassett M.H., White P.C. Insulin like growth factor I and fibroblast growth factor, but not growth hormone, affect growth plate chondrocyte proliferation // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148 (7). – P. 3122–3130.
8. Keny M.S., Bhounsule S.A., Rataboli P.V. Knee osteoarthritis a pathological basis for use of newer drug therapies // *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 3 (3). – P. 424–430.
9. Kobayashi M., Squires G.R., Mousa A. et al. Role of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52 (1). – P. 128–135.
10. Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis // *Inflammation.* – 2003. – Vol. 27 (4). – P. 233–246.
11. Moldovan F., Pelletier J.P., Jolicoeur F.C. et al. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage // *Osteo Cart.* – 2000. – Vol. 8. – P. 186–196.
12. Roberts A.B., Sporn M.B. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor beta (TGF beta) // *Growth Factors.* – 1993. – Vol. 8 (1). – P. 1–9.
13. Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 65 (3). – P. 377–388.
14. Saxne T., Lindell M., Maynsson B. et al. Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis // *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 42 (7). – P. 903–904.
15. Stannus O., Jones G., Cicuttini F. et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. – P. 1441–1447.

Резюме

Изучение эффективности структурно-модифицирующих препаратов у больных гонартрозом

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крылова, Г.В. Данишевская

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Назначение диациреина при лечении остеоартроза может замедлить его дальнейшее развитие, уменьшить боль, улучшить качество жизни. Проведена оценка динамики клинических проявлений суставного синдрома при приеме диациреина по шкале ВАШ, альгофункциональному индексу Лекена, WOMAC. Проведено исследование влияния диациреина на уровень цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β , NO), показатели обмена веществ (липидный, углеводный), печеночные маркеры, уровень мочевой кислоты.

Ключевые слова: остеоартроз, противовоспалительный эффект, структурно-модифицирующий эффект, диациреин

Summary

The Study of the Efficacy of Structurally-Modifying Drugs in the Treatment of Knee Osteoarthritis

N.M. Shuba, T.D. Voronova, A.S. Krylova, G.V. Danishevskaya

P.L. Shupik National medical academy of postgraduate education, Kyiv

Administration of diacerein in the treatment of osteoarthritis may slow its further development, reduce pain, improve quality of life. Estimated dynamics of clinical manifestations of articular syndrome during taking diacerein by using VAS, algofunctional indices Lequesne, WOMAC. Investigated influence of diacerein on levels of cytokines (IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β , NO), metabolic parameters (lipid, carbohydrate, liver markers), uric acid levels.

Key words: osteoarthritis, anti-inflammatory effect, structural-modifying effect, diacerein

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.