

УДК 616.72-007.24-008.9-002.2-092-085:616.379-008.64

*Л.В. Журавльова, М.О. Олійник***ХВОРОБОМОДИФІКУЮЧЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

Харківський національний медичний університет

Резюме. З метою вивчення впливу діацереїну на перебіг остеоартрозу (ОА) та динаміку показників запального процесу (цитокінів та С-реактивного протеїну) у хворих з поєднаним перебігом ОА та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу обстежено 28 осіб (4 чоловіки та 24 жінки), середній вік $58,60 \pm 1,19$ року. Встановлено, що прийом діацереїну призвів до зменшення болю, скутості та покращення функції суглобів. Відмічено зниження

рівня прозапальних цитокінів та рівня С-реактивного протеїну. Отримані дані дозволяють дійти висновків про позитивний вплив застосування діацереїну на перебіг ОА та остеоартрозу в поєднанні з ЦД 2-го типу.

Ключові слова: остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу, діацереїн, цитокіни.

Вступ. Одним із найпоширеніших ревматичних захворювань є остеоартроз (ОА) [4]. За впливом на стан здоров'я серед усіх захворювань ОА посідає 4-те місце в жінок та 8-ме у чоловіків. Найбільш частою локалізацією ОА є колінні суглоби. Відомо, що поширеність симптоматичного гонартрозу в загальній популяції становить 24 % [15]. З віком втрата працездатності у хворих на гонартроз порівняно з ризиком у хворих на серцево-судинні захворювання, і вище, ніж за іншої патології.

Лікування ОА спрямовано на поліпшення функціональної здатності суглобів, зменшення болю, обмеження прогресування захворювання і поліпшення якості життя хворих. У дослідженнях продемонстровано, що при ОА ризик розвитку коморбідності значно вище порівняно з хворими без ОА. Близько половини хворих на ОА мають додатково п'ять і більше супутніх захворювань, 28 % – 3-4 хвороби, і тільки у чверті осіб додатково діагностується лише 1-2 патології [8]. Тому слід враховувати літній вік пацієнтів, наявність у більшості супутньої патології, яка потребує проведення терапії з урахуванням взаємодії лікарських засобів, а також підвищену частоту і виразність побічних ефектів терапії.

У сучасному розумінні патогенезу ОА, він є хронічним запальним захворюванням, при якому переважну роль відіграє дисбаланс цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ) 1, 6, 17, ФНП- α). При ОА хондроцити експресують рецептори для ІЛ-1, що підвищує їх чутливість до цього цитокіну, під впливом якого хондроцити синтезують протеолітичні ферменти – матриксні протеази (МП), які є агресивними факторами деградації колагену і протеогліканів суглобового хряща, у той же час знижується експресія тканинного інгібітору МП [1, 2, 5]. Тобто, роль ІЛ-1 полягає в його впливі на плазміноген, що сприяє перетворенню його в активний плазмін, який, у свою чергу, переводить неактивні про-МП в активну форму, посилюючи деградацію позаклітинного матриксу. Катаболічна дія ІЛ-1 проявляється в його здатності стимулювати вироблення хондроцитами і синовіоцитами оксиду азоту, який ушкоджує позак-

літинний матрикс. Крім того, монооксид нітрогену, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1, сам активує ІЛ-1 і впливає на апоптоз хондроцитів. ІЛ-1 β підвищує екскрецію кальцію, активує остеобласти, що призводить до зниження інтенсивності формування кісткової тканини. Зменшення під його впливом концентрації остеокальцину сприяє руйнуванню субхондральної кістки [9, 14].

Хронічне запалення призводить до активації кісткової резорбції, зумовленої системою RANK / RANKL, що забезпечує розвиток, активність і виживання остеокластів. ІЛ-1 β , ФНП- α конкурентно підвищують NF κ B-активність у клітинах-мішенях, що призводить до підсилення запалення і/або кісткової деструкції [6]. Враховуючи вищезазначене, можна сказати, що ІЛ-1 надає різноманітний патофізіологічний вплив на катаболізм хряща та субхондральної кістки і робить його мішенню терапевтичної стратегії при ОА.

Препаратом, який безпосередньо впливає на вироблення і активність ІЛ-1, є діацереїн. Основна патогенетична дія діацереїну і його активного метаболіту реїну при ОА полягає в пригніченні синтезу ІЛ-1, зниженні експресії рецепторів до ІЛ-1 на поверхні хондроцитів, що сприяє зниженню чутливості клітин до дії цього цитокіну. Препарат опосередковано підвищує концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1, що призводить до блокади «низхідного сигнального шляху». Внутрішньоклітинно метаболіт блокує активацію і транслокацію NF κ B в ядро, знижуючи цим експресію NF κ B-залежних генів, у тому числі відповідальних за продукцію прозапальних цитокінів: ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, монооксиду нітрогену та ММП, що сприяють посиленому руйнуванню компонентів хрящового матриксу. Реїн блокує і «висхідний» шлях сигналіngu кіназа – MEK/ERK, особливо в умовах гіпоксії хондроцитів. Проаналізовано дія препарату на хрящ проявляється підвищенням експресії ТФР β 1 і ТФР β 2, які впливають на активність хондроцитів і їх здатність продукувати протеоглікан і колаген, що сприяє відновленню структури хряща. Під його впливом

також збільшується синтез гіалуронату синовіальними клітинами [16, 12].

Таким чином, можна виділити наступні механізми дії діацереїну – екстрацелюлярну дію: зменшення кількості рецепторів до ІЛ-1 на поверхні клітини, за допомогою інгібування активності ІЛ-1 на рецепторах ІЛ-1, та інтрацелюлярну дію: запобігання активації неактивного ІЛ-1 β через ІЛ-1-конвертуючий фермент, запобігання АР-1-індукованій ММП-продукції через його вплив на NF κ B.

До теперішнього часу проведені дослідження, які підтвердили клінічну ефективність діацереїну, а також наявність у нього ефекту «післядії» [4, 11, 15, 10]. Також його ефективність при ОА чітко продемонстрована в метааналізі Cochrane, проведеному T.S. Fidelix і співавт. [13]. Однак досліджень щодо ефективності діацереїну в осіб із коморбідною патологією, а саме, з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу досі не проводилось.

Мета дослідження. Вивчити вплив діацереїну на динаміку показників запального процесу (рівень цитокінів та С-реактивного протеїну) та перебіг захворювання в осіб з поєднаним перебігом остеоартрозу (ОА) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Матеріал і методи. В умовах ревматологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова відібрано 28 пацієнтів (4 – чоловіки та 24 – жінки) із поєднаним перебігом ОА колінних суглобів та ЦД 2-го типу. Середній вік пацієнтів склав (58,60 \pm 1,19) років. Середня тривалість захворювання на ОА склала (7,39 \pm 0,52) років, ЦД 2-го типу – (9,85 \pm 0,97) років (табл. 1).

Діагностику ЦД 2-го типу проводили згідно з критеріями Міжнародної Федерації Діабету (IDF, 2005). Верифікація діагнозу «цукровий діабет 2-го типу» проводилася на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу (2012). Критерієм включення до дослідження був субкомпенсований цукровий діабет (рівень HbA $_{1c}$ не більш 8,5 %).

Діагноз ОА колінних суглобів встановлювали на основі діагностичних критеріїв ACR (1991). Проводилося клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Рентгенологічне обстеження виконувалося за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіаком-02 та РУМ-20-2П2. Стадії ОА оцінювали відповідно до класифікації J.H.Kellgren та J.S.Lawrens. До дослідження включені пацієнти з ОА колінних суглобів з I-III рентгенологічною стадією ОА. Інтенсивність болю в суглобах у спокої та при рухах оцінювалася за візуально аналоговою шкалою (ВАШ) та склала >40 мм у всіх хворих. Прояви реактивного синовіту були відсутні.

До початку дослідження пацієнти не отримували терапії діацереїном. На момент дослідження

17 осіб із 28 приймали нестероїдні протизапальні препарати для зменшення виразності больового синдрому, прийом їх був ситуаційним або курсовим упродовж 5-7 днів. З метою вивчення впливу діацереїну на перебіг ОА хворим було назначено прийом цього препарату в дозі 50 мг двічі на день під час прийому їжі протягом трьох місяців. Однак враховуючи, що в перші два тижні препарат посилює транзиторні функції кишечника, на цей період його призначено у дозі 50 мг на ніч. За наявності виразного больового синдрому пацієнти приймали інші протизапальні препарати, але переважно коротким курсом.

Ефективність терапії оцінювали за виразністю болю в суглобах у спокої та рухах за ВАШ, індексом WOMAC (Western Ontario and McMaster University) болю, скутості, функції суглобів та сумарним балом, а також за індексом Лекена.

Визначалися такі лабораторні показники:

- рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові (латексним методом).

- рівень ІЛ-1 β та ФНП- α в сироватці крові (імуоферментним сендвіч-методом за допомогою наборів реактивів «Protein Contour» (Росія)).

Статистична обробка результатів досліджень включала обчислення середнього арифметичного середньої похибки. При парному порівнянні кількісних показників (до та після лікування) був використаний критерій Вілкоксона. Всі обчислення проводилися за довірчої ймовірності 95 %, тобто за отримання обчислених значень $p < 0,05$, результати вважалися статистично значущими. Більшість обчислень проводилися з використанням програмного пакета StatSoft Statistica, версія 10.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Прийом діацереїну надав позитивний вплив на симптоми захворювання. Ефект спостерігався через 4-5 тижнів і наростав протягом всього періоду лікування. На тлі безперервного прийому препарату відмічена позитивна динаміка усіх клінічних показників (табл. 2). При оцінці болю за ВАШ відмічалось зменшення болю у спокої на 25,6 %, та при рухах на 31 %. На тлі лікування відмічалось зменшення болю за WOMAC на 23,6 %. Статистично значимо зменшилась скутість у суглобах ($p < 0,05$) та покращився функціональний індекс WOMAC ($p < 0,05$). Також відмічене зменшення індексу Лекена на 29 %.

З наведених даних (рис. 1), через три місяці після початку лікування рівень СРП достовірно зменшився з 14,6 \pm 1,99 мг/мл до 3,12 \pm 0,58 мг/мл ($p = 0,00004$). Щодо стосується показників рівня прозапальних цитокінів, їх рівень у сироватці крові теж змінився: – так рівень ІЛ-1 β достовірно зменшився на 11 % ($p = 0,00004$), а рівень ФНП- α на 6,6 % ($p = 0,00006$), що може свідчити про вплив назначеної терапії на пригнічення біосинтезу медіаторів запалення.

Переносимість діацереїну задовільна. Побічні ефекти відзначалися лише в одного пацієнта у вигляді діареї, що призвело до відміни препарату.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Показник, од. вимірювання	Значення
Вік, років	58,60±1,19
ІМТ, кг/м ²	25,89±0,30
Тривалість захворювання на ОА	
<5 років	6
6-10 років	19
>10 років	3
Рентгенологічна стадія захворювання	
I	3
II	20
III	5
Показники вуглеводного обміну	
ГКН, ммоль/л	8,68±0,31
НbA1c, %	8,33±0,21
НОМА-IR	5,14±0,27
Інсулін, мкМО/мл	13,1±0,36

Примітка. М±m, М – вибіркове середнє; m – стандартна похибка середнього

Таблиця 2

Динаміка показників візуальної аналогової шкали, індексів WOMAC та Лекена (Me [LQ; UQ])

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Рівень статистичної значущості
	М±m	Me [LQ;UQ]	М±m	Me [LQ;UQ]	Wilcoxon Test
ВАШ, спокій	44,64±1,02	45,0 [40,0;50]	33,21±1,21	32,5 [30,0; 35,0]	p=0,000017
ВАШ, рухи	63,39±1,62	65,0 [60,0;70,0]	43,75±1,38	45,0 [40,0; 47,5]	p=0,00006
WOMAC, біль	25,46±0,72	26,0 [24,0;28,0]	19,46±0,65	20,0 [17,0; 21,5]	p=0,000004
WOMAC, скутість	5,21±0,21	5,0 [4,5; 6,0]	3,89±0,19	4,0 [3,0; 5,0]	p=0,000012
WOMAC, функціональна недостатність	66,29±1,72	68,0 [61,5;72,0]	61,14±1,72	62,0 [56,0; 68,0]	p=0,000004
WOMAC, сумарний показник	96,96±2,30	99,5 [92,5;106,0]	84,07±1,72	85,0 [85,0; 79,0]	p=0,000004
Індекс Лекена	5,07±0,20	5,0 [4,0; 6,0]	3,60±0,17	3,5 [3,0; 4,0]	p=0,000033

Примітка. n – кількість спостережень; М – вибіркове середнє; m – стандартна похибка середнього; Me – медіана; LQ – нижній кuartиль; UQ – верхній кuartиль; * – статистична значущість відмінностей (p<0,05) порівняно з групою

Після відміни діасереїну, побічні ефекти нівелювалися самостійно. Алергічних реакцій не спостерігалось.

Щодо перебігу ЦД 2-го типу на тлі зазначеної терапії погіршення стану хворих не визначено (рис. 2).

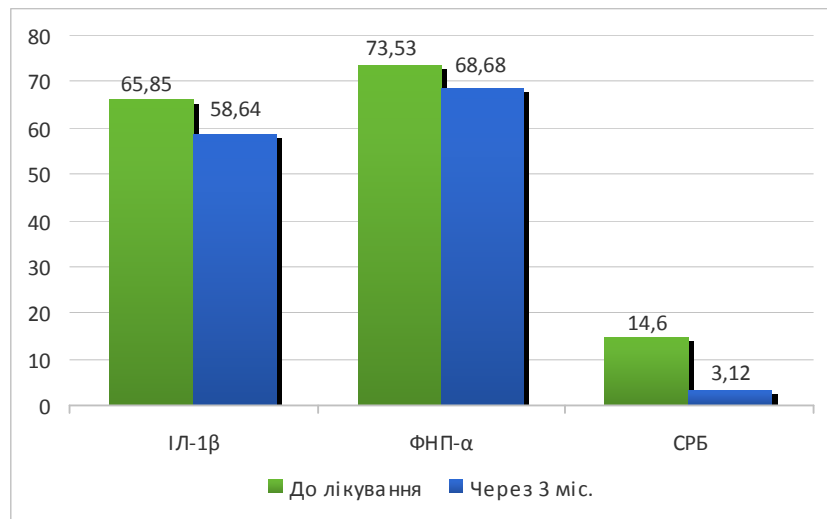


Рис. 1. Динаміка показників рівня цитокінів та С-реактивного протеїну до та після лікування

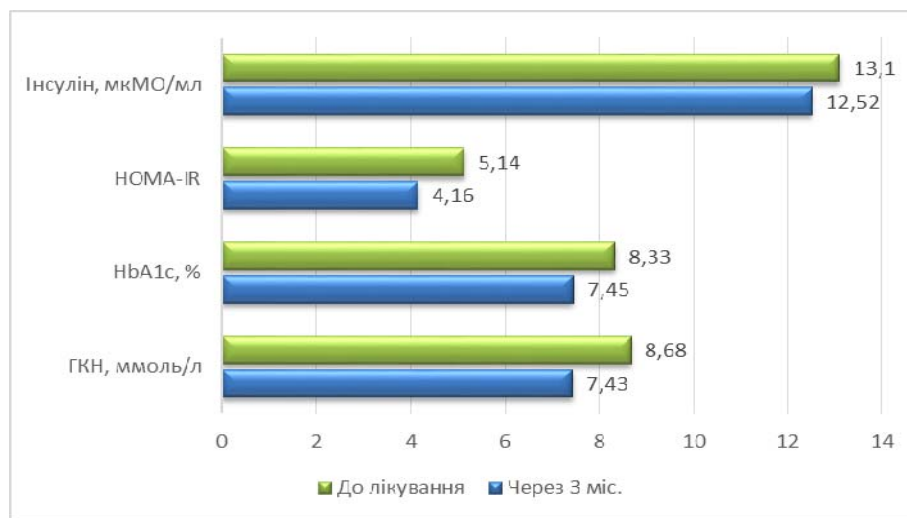


Рис. 2. Динаміка показників вуглеводного обміну до та після лікування

Висновки

1. Оцінка ефективності терапії діацереїном за показниками болю за візуально аналоговою шкали, а також індексами WOMAC та Лекена продемонстрували позитивну динаміку болю, вранішньої скутості та функціональної недостатності.

2. У пацієнтів із поєднаним перебігом остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу на тлі терапії відмічено покращання показників рівня цитокінів та рівня С-реактивного протеїну.

3. Таким чином, отримані дані вказують на позитивний вплив діацереїну на перебіг ОА у хворих на ЦД 2-го типу. Крім того, препарат має задовільну переносимість. Однак для підтвердження отриманих даних необхідно проведення подальших, більш тривалих досліджень.

Література

1. Балабанова Р.М. Роль інтерлейкіна 1 при остеоартрози та возможности его блокирования / Р.М. Балабанова // Совр. ревматол. – 2011. – № 1. – С. 58-62.
2. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте / И.Ю. Головач // Укр. ревматол. ж. – 2014. – № 2 (56). – С. 4-11.
3. Каратеев А.Е. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная оценка клинических аспектов применения Диаклекса при остеоартрозе) / А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева // Науч.-практ. ревматол. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 169-174.
4. Национальный учебник з ревматології/ За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: Моріон, 2013. – 672 с.
5. Раскина Т.А. Новый взгляд на проблему терапии остеоартроза / Т.А. Раскина, М.В. Летаева // Совр. ревматол. – 2012. – № 4. – С. 86-89.
6. Diacerein for osteoarthritis / T.S. Fidelix, C.R. Macedo, L.J. Maxwell [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014, Feb. – Vol. 10. – P. 2.
7. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China, APLAR / W.J. Zheng, F.L. Tang, J. Li [et al.] // J. Rheumatology. – 2006. – Vol. 9 (1). – P. 64-69.
8. IL-6 receptor shedding is enhanced by IL-1b and TNF-α and is partially mediated by TNFα-converting enzyme in osteoblast-like cells / N. Franchimont, C. Lambert, P. Huynen [et al.] // Arthr Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 84-93.
9. Kadam U.T. Clinical Comorbidity in Osteoarthritis: Associations with Physical Function in Older Patients in Family Practice / U.T. Kadam, P.R. Croft // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 1899-1904.

10. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 22-30.
11. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – Vol. 7. – P. 33-42.
12. Santangelo K.S. Vivo reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis / K.S. Santangelo, G.J. Nuovo, A.L. Bertonein // Osteoarthritis and Cartilage. – 2012. – Vol. 20, № 12. – P. 1610-1618.
13. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Christensen, E. Bartels, A. Astrup [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 399-408.
14. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli / B. Steinecker-Frohnwieser, L. Weigl, W. Kullich, [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. – 2014. – Vol. 22, № 7. – P. 1044-1052.
15. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period / K. Pavelka, T. Trc, K. Karpas [et al.] // Arthr. Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 4055-4064.
16. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review / D. Pereira, D. Peleteiro, J. Araujo [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – Nov. – Vol. 19 (11). – P. 1270-1285.
17. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID controlled study / W. Louthrenoo, S. Nilganuwong, S. Aksaranugraha [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15 (6). – P. 605-614.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТЕОАРТРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник

Резюме. С целью изучения влияния диацереина на течение остеоартроза (ОА) и динамику показателей цитокинового профиля у больных с сочетанным течением ОА и сахарного диабета (СД) 2-го типа обследовано 28 больных (4 мужчины и 24 женщины), средний возраст составил (58,60 \pm 1,19) лет с сочетанным течением ОА и СД 2-го типа. Доказано, что применение диацереина в течение трёх месяцев, привело к уменьшению боли, скованности и улучшению функции суставов. Отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов и уровня С-реактивного белка. Полученные данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии приема диацереина на течение ОА в сочетании с СД 2-го типа.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2-го типа, диацереин, цитокины.

PATHOGENETIC TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravliova, M.O. Oliinyk

Abstract. To find out the effect of diacerein on the dynamics of the cytokine profile and course of the disease in patients with combined course of osteoarthritis (OA) and type 2 diabetes mellitus (DM) the study was performed on 28 patients (4 men and 24 women), average age 58,60 \pm 1,19 years with combined course of OA and type 2 DM. Use of diacerein led to a decrease of pain, stiffness and improving joint function. The levels of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein in blood decreased after 3 months of therapy. The findings suggest a positive impact of the using of diacerein in patients with OA and type 2 DM.

Key words: osteoarthritis, type 2 diabetes, diacerein, cytokines.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 66-70

Надійшла до редакції 03.11.2015 року