Г.О. Проценко
Н.С. Бойчук
Т.І. Гавриленко

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ІЛ-1 У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ТА ОСТЕОАРТРОЗ

Резюме. *У роботі наведені дані 3-місячного дослідження ефективності симптоматичного препарату повільної дії — діацереїну — у пацієнтів з остеоартрозом та подагрою в поєднанні з остеоартрозом. Результати досліджень свідчать про позитивний вплив діацереїну на артрологічний статус хворих. Зниження концентрації фактора некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-1 та -6 свідчать про антицитокінову дію препарату.*

Ключові слова: *остеоартроз, подагра, діацереїн, ефективність.*

ВСТУП

Ревматичні захворювання суглобів мають значну питому вагу в структурі загального захворювання населення, носять виражене соціально-економічне забарвлення. Проблема вивчення метаболічних порушень та зумовлені ними особливості структурно-функціональних змін у кістковій тканині викликає великий клінічний та теоретичний інтерес і впродовж останніх років привертає увагу науковців різних фахів — терапевтів, ревматологів, геронтологів, ортопедів.

Доведена роль прозапальних цитокінів у розвитку подагричного артриту. Так, стани, що характеризуються моноцитасоційованою імуносупресією та низьким рівнем продукції зазначених медіаторів, відзначають невисоку частоту розвитку подагри, а за її наявності — зменшення частоти розвитку гострих подагричних атак (Ройт А. и соавт., 2000; Синяченко О.В., 2003; Астахова Н.Ю., 2005). Ці регулюючі сигнали забезпечують основу для міжклітинних взаємовідносин, відповідальних за ініціацію, підтримку і потенційний характер імунної відповіді при розвитку запалення. Визначення ролі специфічних цитокінів при подагричному артриті, а також застосування одержаної інформації для розробки терапевтичних підходів має надзвичайно важливе значення, яке полягає в оцінці ролі імунних порушень, прозапальних цитокінів у патогенезі різних клініко-лабораторних варіантів ураження суглобового апарату у хворих на подагру та остеоартроз. Відомо, що концентрація інтерлейкіну (ІЛ)-1 та ІЛ-6 у тканинах суглоба під час нападу може підвищуватись у 50 разів. Його вважають відповідальним за синтез гострофазових протеїнів та утворення антитіл плазмоцитами (Ellis A. et al., 1998; Hedbom J.P., Häuselmann H.J., 2002). Одним із центральних цитокінів, що беруть участь у забезпеченні патофізіологічних механізмів при різних захворюваннях, є фактор некрозу пухлин (ФНП)-α. Експресія ФНП-α запускає каскад клітинних реакцій, що в результаті призводить до продукції інших цитокінів, необхідних для підтримки запального процесу. ФНП-α виявляє здатність активувати тканинні та імунні клітини, індукуючи експресію безлічі цитокінів, включаючи ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8. Надмірна експресія ФНП-α, а також порушення регуляції каскаду реакцій можуть мати загрозливий характер для життєдіяльності організму. За останні роки остеоартроз розглядається як запальний процес, в основі якого — продукція металопротеїназ, ІЛ-6, ІЛ-1, під дією яких виникає пошкодження хрящової тканини (Goldring M.B., 2000). Доведено, що у хворих на подагру також відзначається підвищена експресія прозапальних цитокінів, що також приводить до руйнування хрящової тканини та розвитку вторинного дегенеративно-дистрофічного процесу (Pelletier J.P. et al., 1997; Елисеев М.С. и соавт., 2007).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У зв'язку з наявністю ознак вторинного деформуючого остеоартрозу у хворих на подагру та недостатньою ефективністю стандартних схем лікування, наявністю стійкого больового синдрому у міжнападний період у цієї категорії хворих, виникла необхідність у розробці нових методів лікування. Перспективним вважається застосування хондропротекторів, препаратів, що виявляють структурно-модифікуючий ефект щодо хрящової тканини у хворих на подагру (Елисеев М.С. и соавт., 2007). Дія цієї групи препаратів спрямована на відновлення структури гіалінового хряща та сповільнення прогресії остеоартрозу. Одним із таких препаратів є діацереїн, що діє як інгібітор ІЛ-1 та його патологічних ефектів. ІЛ-1 відіграє майже основну роль в патогенезі остеоартрозу, а саме сприяє утворенню хондроцитами катаболічних ферментів, таких як матриксні металопротеїнази та оксид азоту. Також доведена участь ІЛ-6 в патологічному процесі при остеоартрозі. Так, ІЛ-6 посилює ефекти ІЛ-1 щодо синтезу металопротеїназ та пригнічення синтезу протеїнгліканів. Таким чином, індукуючи деградацію хряща, сприяє апоптозу хондроцитів, є причиною запалення синовіальної оболонки, призводить до ремодулювання субхондральної кістки (Задірний І.М., 1999; Борткевич О.П., Шуба Н.М., 2007; Bauerová K., 1999).

У відкрите дослідження було включено 30 хворих на остеоартроз (контрольна група — КГ) та 20 хворих на подагру в поєднанні з остеоартрозом (основна группа — ОГ). У КГ було 9 (30%)чоловіків і 21 (70%) жінка, у ОГ — усі чоловіки. Середній вік становив 56,4±1,7 року у КГ та 53,2±1,7 року у ОГ. Тривалість захворювання в середньому —

7,0±1,1 року в КГ та 8,8±1,4 року в ОГ. В той час, як тривалість захворювання у обох групах майже не відрізнялася, кількість уражених суглобів у ОГ була більшою ніж у КГ — 6,8±0,9 та 4,2±0,4 відповідно. Хронічний перебіг подагри встановлено у 33,3% учасників дослідження. У разі рецидивного перебігу подагри дослідження проводилось лише у міжнападний період. У 13 (43,3%) хворих із КГ виявлено рецидивні синовіти колінних суглобів.

Усім хворим проводили рентгенологічне обстеження з метою визначення стадії остеоартрозу (табл. 1). Виявлено, що хворих із гонартрозом II рентгенологічної стадії за Келлгреном — Лоуренсом було більше в обох групах, а найменше — із остеоартрозом I стадії. Різниця між кількістю хворих із гонартрозом III рентгенологічної стадії у двох групах була незначною.

Таблиця 1

Рентгенологічні стадії остеоартрозу за Келлгреном — Лоуренсом колінних суглобів у хворих на ОГ та КГ

Рентгенологічна стадія	Група	
	КГ, n (%)	ОГ, n (%)
0	–	–
I	3 (10)	3 (15)
II	21 (70)	11 (55)
III	6 (20)	6 (30)

Основними критеріями включення в дослідження був достовірний діагноз подагри згідно з критеріями S. Wallace (1977) та остеоартрозу згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR) (Altman R. et al.,1996). Критерії виключення були такі: тяжке порушення функції печінки та нирок, запальні захворювання органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі коліти, прийом препаратів нікотинової кислоти або інших хондропротекторів.

Доза алопуринолу, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та гіпотензивних засобів була стабільною протягом 1 міс до початку дослідження та не змінювалася протягом всього періоду лікування. У КГ постійно НПЗП приймали 9 (33,3%) хворих, 5 з них — диклофенак натрію в дозі 50 мг/добу, 3 — німесулід в дозі 200 мг/добу, 1 — мелоксикам 7,5 мг/добу. Із 7 осіб із хронічним перебігом подагри 3 приймали НПЗП постійно в середньотерапевтичних дозах, а саме диклофенак натрію у дозі 75 мг/добу. У ОГ алопуринол приймали 15 (75%) хворих в дозі 100–300 мг/добу.

Діацереїн призначали за схемою: 50 мг ввечері протягом 2 тиж, далі при переносимості та відсутності побічних явищ — по 50 мг 2 рази на добу під час їжі протягом 3 міс. Огляд та лабораторні дослідження проводили на початку, через 1 міс та 3 міс від початку лікування. Критеріями клінічної ефективності були: оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), оцінка якості життя згідно з опитувальником EuroQol-5D, альгофункціональний індекс Лекена, переносимість препарату і наявність побічної дії. Лабораторні дослідження включали визначення рівня сечової кислоти (СК), рівня глюкози в сироватці, контроль функції печінки та нирок за рівнем аланінтрансамінази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), ендогенного креатиніну, сечовини. Встановлення імунозапальної реакції проводили за визначенням рівня ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6 з використанням стандартних наборів реагентів твердофазним імуноферментним методом.

Мета дослідження — виявлення даних щодо клінічної ефективності та безпеки застосування діацереїну у хворих на подагру та остеоартроз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обох групах на фоні проведеного лікування визначено позитивну динаміку, лише у 1 хворого із КГ відзначали наявність симптомів алергічної реакції у вигляді висипки за типом кропивниці, тому препарат було відмінено на 7-му добу після початку лікування. В подальшому небажаних явищ, які б стали основою для відміни терапії, не зареєстровано.

За період прийому діацереїну у більшості (17 (85%)) хворих ОГ не відзначали загострень подагричного артриту. 4 хворих із КГ, які на початку дослідження постійно приймали НПЗП, знизили їх дозу через 6 тиж лікування, а 3 — припинили прийом НПЗП наприкінці лікування. У ОГ знизити добову дозу НПЗП вдалося у 2 пацієнтів.

При оцінці болю в суглобах за ВАШ відзначено статистично достовірне зменшення її інтенсивності через 3 міс лікування у ОГ на 21% та в КГ на 23% порівняно з початковими величинами (рис. 1).

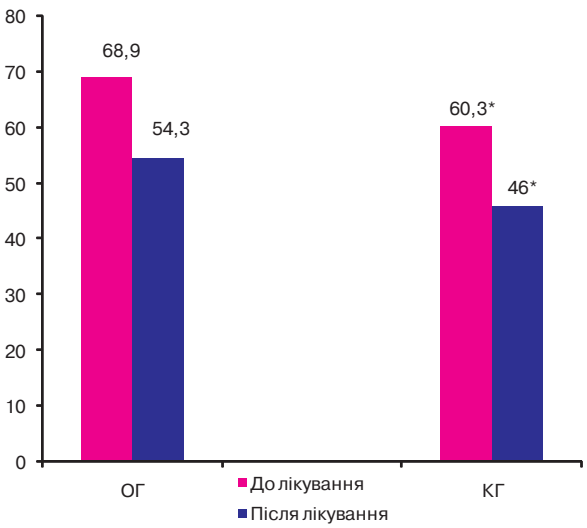

Рис. 1. Динаміка інтенсивності больового синдрому за ВАШ у хворих ОГ та КГ; *p<0,05

Результати оцінки тяжкості гонартрозу за індексом Лекена свідчать про його позитивну динаміку у хворих обох груп, хоча статистичної достовірності не встановлено. Так, відзначено зниження альгофункціонального індексу Лекена у ОГ на 13,6% та дещо більше у КГ — на 15,7%. В цілому курс лікування сприяв зменшенню вираженості болю після стояння протягом 30 хв, збільшенню можливості хворих подолати при ходьбі максимальну дистанцію без болю, а також зменшення вираженості болю та дискомфорту при підйомі з положення сидячи на 22%. Відповідно до отриманих даних за EuroQol-5 у хворих обох груп

зменшились труднощі під час ходьби, а також при виконанні повсякденної роботи. Помірний біль та дискомфорт зменшились на 20%. У цілому визначено достовірне зниження індексу EuroQol-5 у ОГ ($p<0,05$), що свідчить про покращання якості життя пацієнтів (рис. 2).

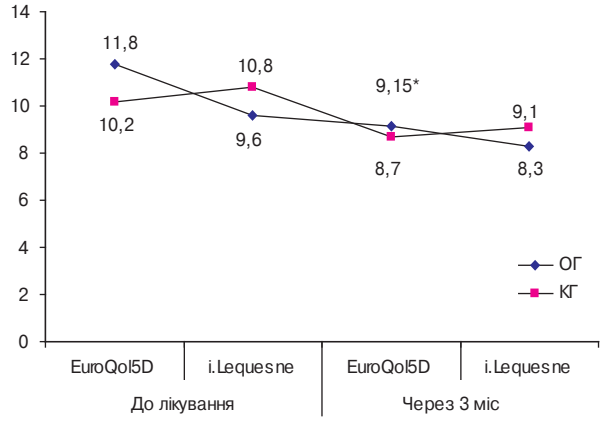

Рис. 2. Динаміка індекса Лекена та оцінки якості життя згідно з EuroQol-5D у хворих на подагру та остеоартроз

За час лікування у 7 (14%) хворих з обох груп відзначено нудоту, біль в епігастрії у 4 (8%), які пройшли самостійно і не потребували відміни препарату та додаткового лікування. Також у 11 (22%) хворих відзначено прискорення проходження вмісту через кишечник. Ці побічні явища проходили самостійно через декілька днів і не створювали значних труднощів.

Динаміку лабораторних показників наведено в табл. 2. Рівні в сироватці крові СК, глюкози, ліпідного профілю, показників, що відображають функціональну здатність печінки, нирок майже не відрізнялися від вихідних значень. Вперше отримано дані щодо впливу діацереїну на пуриновий обмін. Середній рівень СК у сироватці крові залишався стабільним протягом всього дослідження не лише у хворих ОГ, але й КГ.

Таблиця 2

Характеристика лабораторних показників у хворих на фоні лікування діацереїном

Показник	КГ		ОГ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сечова кислота, ммоль/л	324,6±17,0	322,7±16,4	484,3±31,7	459,0±26,8
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,1	5,2±0,3	5,3±0,1	5,2±0,1
Креатинін, ммоль/л	81,2±3,1	80,8±3,5	115,7±21,7	112,7±21,6
АлАТ, МО/л	26,1±2,1	25,5±1,6	36,3±4,4	32,5±2,6
АсАТ, МО/л	25,2±1,8	25,4±1,7	31,2±3,1	30,7±2,1

Наприкінці лікування виявили статистично достовірне зниження рівня ФНП-α та ІЛ-1 в обох групах, це саме стосується і концентрації СРП. У пацієнтів ОГ відзначено достовірно вищий рівень ІЛ-1 та ІЛ-6 порівняно з КГ (табл. 3 і 4). Ці дані також свідчать про властивість діацереїну пригнічувати активність та синтез ІЛ-1 та ФНП-α, таким чином знижуючи інтенсивність запального процесу у хворих на клітинному рівні (Moore A.R. et al., 1998; Борткевич О.П., Шуба Н.М., 2007). Відсутність загострень подагричного артриту у більшості хворих протягом лікування свідчить про можливу антицитокінову дію препарату.

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз (КГ)

Показник	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)
СРП, мг/л	9,13±1,6	8,3±0,8
ФНП-α, пг/мл	15,01±5,3	11,1±4,2*
ІЛ-1, пг/мл	235,7±53,0	75,8±25,5*
ІЛ-6, пг/мл	3,69±2,0	0,1±0,0*

У табл. 3 і 4: *$p<0,05$ між групами.

Таблиця 4

Динаміка імунологічних показників у хворих на подагру в поєднанні з остеоартрозом (ОГ)

Показник	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)
СРП, мг/л	8,8±1,9	7,7±1,7
ФНП-α, пг/мл	9,8±5,5	7,4±3,7*
ІЛ-1, пг/мл	256,9±57,7	125,7±55,3*
ІЛ-6, пг/мл	5,3±3,2	0,9±0,3*

В цілому більшість хворих в обох групах оцінили ефективність лікування як «хорошу». «Дуже хороша», на думку пацієнта, ефективність лікування переважала у групі хворих на остеоартроз (КГ), а «задовільна» — у групі хворих на подагру в поєднанні з остеоартрозом (ОГ). Не задоволені проведеним лікуванням залишились 6,7 та 10% хворих (рис. 3).

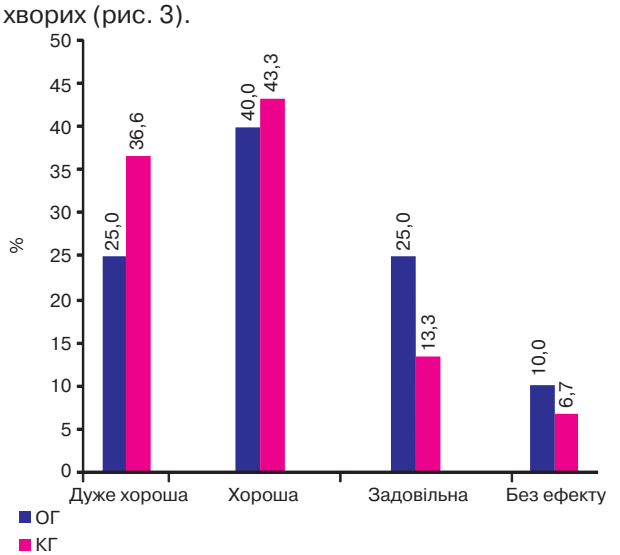

Рис. 3. Оцінка ефективності лікування у хворих на подагру та остеоартроз

Отримані результати свідчать про позитивний вплив діацереїну на артрологічний статус хворих на остеоартроз та подагру за наявності клінічних та інструментальних ознак остеоартрозу. Достовірне покращання симптомів захворювання в обох групах відзначено уже через 3 міс після початку курсу лікування. Усі побічні явища, які реєстрували у цих хворих розцінено як «легкі». Таким чином, застосування діацереїну у хворих на подагру за наявності клінічних та рентгенологічних ознак остеоартрозу показало його хорошу переносимість та безпеку.

Отже, діацереїн прямим шляхом пригнічує активність ІЛ-1 та інших катаболічних цитокінів, які експресуються при остеоартрозі, та запобігає деструкції хряща. Аналіз результатів численних рандомізованих контрольованих досліджень також надає статистично достовірні докази щодо ефективності препарату у зменшенні

вираженності болю та функціональної здатності суглобів у пацієнтів з остеоартрозом кульшових або колінних суглобів, що становило основу для включення його експертами EULAR у список препаратів структурно-модифікуючої дії (Hedbom J.P., Häuselmann H.J., 2002; Jordan K.M. et al., 2003; Zhang W. et al., 2007).

ВИСНОВКИ

1. Оцінка клінічної ефективності діацереїну свідчить про позитивний вплив препарату на артрологічний статус хворих на остеоартроз.

2. Відзначено зниження концентрації ФНП-α у хворих на ОА на 26,0% ($p<0,05$), та у хворих на подагру в поєднанні з остеоартрозом — на 24,5% ($p<0,05$) порівняно з вихідними величинами; концентрації ІЛ-1, ІЛ-6 більш як на 50% у хворих обох груп, що свідчить про антицитокінову дію препарату.

3. Застосування препаратів структурно-модифікуючої дії, а саме діацереїну, у хворих на подагру, за наявності клінічних та інструментальних ознак остеоартрозу продемонструвало його хорошу переносимість та ефективність уже через 3 міс прийому, що дозволяє вважати цей засіб перспективним у комплексному лікуванні цих хворих.

ЛІТЕРАТУРА

Астахова Н.Ю. (2005) Роль иммунных нарушений, провоспалительных цитокинов и простагландинов в патогенезе подагрической нефропатии. Укр. мед. альманах, 8(4): 10–12.

Борткевич О.П., Шуба Н.М. (2007) Артродар. Галицький фонд, Київ, 48 с.

Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. (2007) Применение хондропротектора Пиаскледин® в терапии остеоартроза у больных подагрой. Науч.-практ. ревматология, 4: 66–71.

Задірний І.М. (1999) Сучасні погляди на етіологію і патогенез остеоартрозу. Лік. справа. Врачеб. дело, 2: 7–12.

Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. (2000) Иммунология (пер. с англ.). Мир, Москва, 592 с.

Синяченко О.В. (2003) Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. Укр. ревматол. журн., 11(1): 35–40.

Bauerová K., Bezek A. (1999) Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Gener. Physiol. Biophys., 18: 15–20.

Altman R., Brandt K., Hochberg M. et al. (1996) Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Osteoarth. Cartilage, 4(4): 217–243.

Ellis A., Li C.G., Rand M.J. (1998) Effect of xantine oxidase ingibition on endothelium– depend and nitregic relaxations. Europ. J. Pharmacol., 356(1): 41–47.

Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. (2007) EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCLISIT). Ann. Rheum. Diseases., 66(3): 377–388.

Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. (2003) EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report or a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). Ann. Rheum. Diseases., 62: 1145–1155.

Moore A.R., Greenslade K.J., Alam C.A. et al. (1998) Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. Osteoarth. Cartilage, 6(1): 19–23.

Goldring M.B. (2000) Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. Curr. Rheum. Reports, 2: 459–465.

Hedbom J.P., Häuselmann H.J. (2002) Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell. Molecul. Life Science., 59(1): 45–53.

Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Howell D.S. (1997) Etiopathogenesis of osteoarthritis. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology., Williams & Wilkins, Baltimore, 1969–1984.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-1 У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

Г.А. Проценко, Н.С. Бойчук, Т.И. Гавриленко

Резюме. *В работе представлены данные 3-месячного исследования эффективности симптоматического препарата медленного действия — диацереина — у пациентов с остеоартрозом и подагрой в сочетании с остеоартрозом. Результаты исследований свидетельствуют о положительном действии диацереина на артрологический статус больных. Снижение концентрации фактора некроза опухоли-α интерлейкина-1 и -6 свидетельствуют об антицитокиновом действии препарата.*

Ключевые слова: остеаоартроз, подагра, диацереин, эффективность.

MANAGEMENT OF GOUT AND OSTEOARTHRITIS PATIENTS WITH IL-1 INGIBITORS

G.O. Protsenko, N.S. Boichuk, T.I. Gavrilenko

Summary. *The article presents the data of 3 moth investigation of slow-acting drug — diacereinum — application in patients with osteoarthritis and gout combined with osteoarthritis. The clinical assessment has shown the positive influence on patients arthrological status. The decreasing of TNF-α, IL-1 and IL-6 confirm diacerein antycytokine action.*

Key words: osteoarthritis, gout, diacerein, effectiveness.

Адреса для листування:
Проценко Галина Олександрівна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
АМН України