

## ХВОРОБОМОДИФІКУЮЧЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

*Л.В. Журавльова, М.О. Олійник*

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** *Мета дослідження.* 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. *Матеріали та методи.* Було обстежено 28 хворих (4 чоловіка та 24 жінки), середній вік  $58,60 \pm 1,19$  років, з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2 типу. *Результати та обговорення.* Прийом діацереїну призвів до зменшення болі, скутості та покращенню функції суглобів. Було відмічено зниження рівня прозапальних цитокінів та рівня С-реактивного протеїну. *Висновки.* Отримані дані дозволяють зробити висновки про позитивний вплив прийому діацереїну на перебіг ОА та остеоартрозу у поєднанні з ЦД 2 типу.

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

Одним з найпоширеніших ревматичних захворювань є остеоартроз [4]. За впливом на стан здоров'я серед усіх захворювань ОА займає 4-е місце у жінок та 8-е у чоловіків. Найбільш частою локалізацією ОА є колінні суглоби. Відомо, що поширеність симптоматичного гонартроза в загальній популяції становить 24% [12]. З віком втрати працездатності у хворих на гонартроз порівнянний з ризиком хворих на серцево-судинні захворювання, і вище, ніж при іншій патології.

Лікування ОА спрямовано на поліпшення функціональної здатності суглобів, зменшення болю, обмеження прогресування захворювання і поліпшення якості життя хворих. В дослідженнях було продемонстровано, що при ОА ризик розвитку коморбідності значно вище в порівнянні з

хворими без ОА. Близько половини хворих на ОА мають додатково 5 і більше супутніх захворювань, 28% - 3-4 хвороби, і тільки у чверті хворих додатково діагностується лише 1-2 патології [8]. Тому слід враховувати, похилий 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.

В сучасному розумінні патогенезу ОА, він є хронічним запальним захворюванням, при якому переважну роль відіграє дисбаланс цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ) 1, 6, 17, ФНП- $\alpha$ ). 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 інгібітора 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 позаклітинний матрикс. Крім того, оксид азоту, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1, сам активує ІЛ-1 і впливає на апоптоз хондроцитів. ІЛ-1 $\beta$  підвищує екскрецію кальцію, активує остеобласти, що призводить до зниження інтенсивності формування кісткової тканини. Зменшення під його впливом концентрації остеокальцину сприяє руйнуванню субхондральної кістки. [9,15].

Хронічне запалення призводить до активації кісткової резорбції, обумовленої системою RANK / RANKL, що забезпечує розвиток, активність і виживання остеокластів. ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  конкурентно підвищують NF $\kappa$ B-активність в клітинах-мішенях, що призводить до посилення запалення і/або кісткової деструкції [7]. 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 «нижхідного сигнального шляху». Внутрішньоклітинно метаболіт блокує активацію і транслокацію NFκβ в ядро, знижуючи цим експресію NFκβ-залежних генів, в тому числі відповідальних за продукцію прозапальних цитокінів: ФНО-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, оксиду азоту та ММП, що сприяють посиленому руйнуванню компонентів хрящового матриксу. Реїн блокує і «висхідний» шлях сигналіngu киназ - MEK/ERK, особливо в умовах гіпоксії хондроцитів. Проанаболічна дія препарату на хрящ проявляється підвищенням експресії ТФРβ1 і ТФРβ2, які впливають на активність хондроцитів і їх здатність продукувати протеоглікан і колаген, що сприяє відновленню структури хряща. Під його впливом також збільшується синтез гіалуроната синовіальними клітинами [13,14].

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: попередження активації неактивного ІЛ-1β через ІЛ-1-конвертуючий фермент, попередження AP-1-індуковану ММП-продукцію через його вплив на NFκβ.

До теперішнього часу були проведені дослідження, які підтвердили клінічну ефективність діацереїну, а також наявність в нього ефекту «післядії» [4,10,11,16]. Також його ефективність при ОА чітко продемонстрована в метааналізі Cochrane, проведеному T.S.Fidelix і співавт. [6]. Однак, досліджень щодо ефективності діацереїну у хворих з коморбідною

патологією, а саме, з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу досі не проводилось.

**Мета дослідження** - вивчення впливу діацереїну на динаміку показників запального процесу (рівень цитокінів та С-реактивного протеїну) та перебіг захворювання у хворих з поєднаним перебігом остеоартрозу (ОА) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

#### **Матеріали та методи дослідження.**

В умовах ревматологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова було відібрано 28 хворих (4 - чоловіків та 24 - жінки) з поєднаним перебігом ОА колінних суглобів та ЦД 2-го типу. Середній вік хворих 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 (таблиця 1).

Діагностику ЦД 2-го типу проводили згідно з критеріями Міжнародної Федерації Діабету (IDF, 2005). Верифікація діагнозу «цукровий діабет 2 типу» проводилась на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2 типу (2012). Критерієм включення до дослідження був субкомпенсований цукровий діабет (рівень HbA1c не більш 8,5%).

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

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика хворих

Показник, од. вимірювання	Значення
Вік, років	58,60±1,19
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	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
HbA1c, %	8,33±0,21
НОМА-IR	5,14±0,27
Інсулін, мкМО/мл	13,1±0,36

Примітка:  $M \pm m$ ,  $M$  – вибіркове середнє;  $m$  - стандартна похибка середнього.

До початку дослідження хворі не отримували терапії діацереїном. На момент дослідження 17 хворих із 28 приймали нестероїдні протизапальні препарати для зменшення виразності больового синдрому, прийом їх був ситуаційним або курсовим на протязі 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 3-х місяців. Однак, враховуючи, що в перші два тижні препарат посилює транзиторні функції

кішківника на цей період його було призначено у дозі 50 мг на ніч. За наявністю виразного больового синдрому хворі приймали інші протизапальні препарати, але коротким переважно курсом.

Ефективність терапії оцінювали за виразністю болі 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.

Визначались наступні лабораторні показники:

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

- рівень ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою наборів реактивів «Protein Contour» (Росія).

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

### **Результати 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 була відмічена позитивна динаміка усіх клінічних показників (таблиця 2). При оцінці болю за ВАШ відмічалось зменшення болю у спокої на 25,6 %, та при рухах на 31%. На фоні 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 було відмічене зменшення індексу Лекена на 29%.

**Таблиця 2.** Динаміка показників ВАШ, WOMAC та Лекена (Me [LQ; UQ])

Показник	До лікування		Через 3 міс.		Рівень статистично ї значущості
	M±m	Me [LQ;UQ]	M±m	Me [LQ;UQ]	Wilcoxon Test
ВАШ, спокій	44,64 ±1,02	45,0 [40,0; 50,0]	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

Позначення:

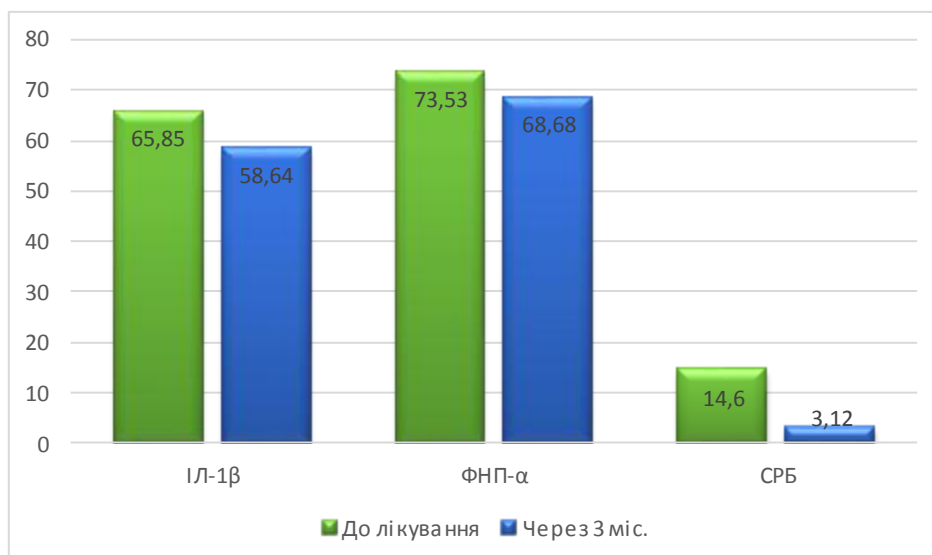
n – кількість спостережень;

M – вибіркоче середнє; m - стандартна похибка середнього;

Me – медіана; LQ – нижній квартиль; UQ – верхній квартиль

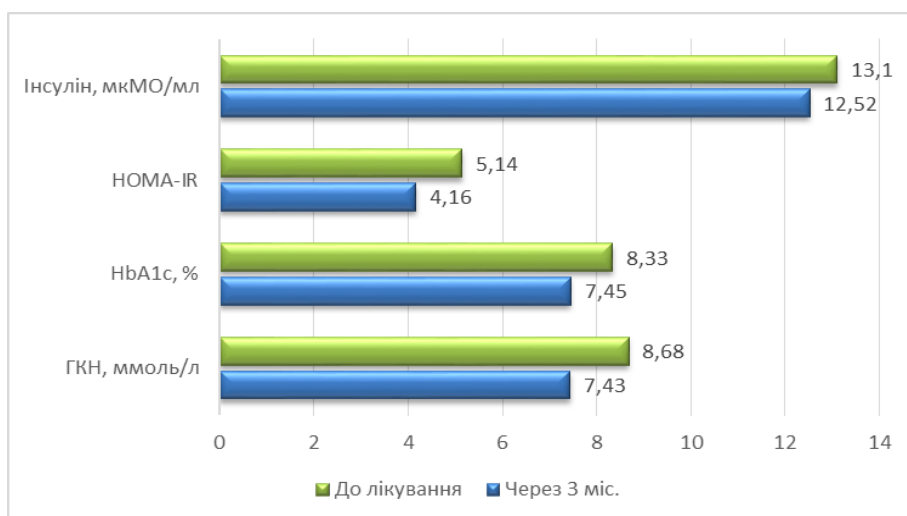
\* - статистична значущість відмінностей (p<0,05) у порівнянні з групою.

Як ми можемо побачити з рис.1, через 3 місяці після початку лікування рівень СРП достовірно зменшився з 14,6±1,99 мг/мл до 3,12±0,58 мг/мл (p=0,00004). Що стосується показників рівня прозапальних цитокінів, їх рівень у сироватці крові теж змінився, так рівень ІЛ-1β достовірно зменшився на 11% (p=0,00004), а рівень ФНП-α на 6,6% (p=0,00006), що може свідчити про вплив призначеної терапії на пригнічення біосинтезу медіаторів запалення.



**Рис.1** Динаміка показників рівня цитокінів та СРП до та після лікування

Переносимість діацереїну була задовільною. Побічні ефекти відмічались лише у 1 пацієнта у вигляді діареї, що призвело до відміни препарату. Після відміни діацереїну, побічні ефекти невелиювались самостійно. Алергічних реакцій не спостерігалось.



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

Щодо перебігу ЦД 2 типу на фоні зазначеної терапії погіршення стану хворих визначено не було (Рис.2.).

### Висновки.

1. Оцінка ефективності терапії діацереїном за показниками болю за ВАШ, а також індексами WOMAC та Лекена продемонстрували позитивну динаміку болю, вранішньої скутості та функціональної недостатності.
2. У хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2 типу на фоні терапії було



відмічене покращення показників рівня цитокінів та рівня СРП

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

#### **Перелік літератури:**

1. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и 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 // Український ревматологічний журнал. – 2014. - №2 (56). - С.4-11.
3. Каратеев А.Е. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе) / А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2015. – Том 53, №2. – С.169-174.
4. Національний підручник з ревматології/ За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби.-К.Моріон,2013.-672с.:іл.,табл.,бібліогр.
5. Раскина Т.А. Новый взгляд на проблему терапии остеоартроза. / Т.А. Раскина, М.В. Летаева // Совр ревматология. - 2012. - №4. – С.86–89
6. 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.
7. Fidelix T.S. Diacerein for osteoarthritis / T.S. Fidelix, C.R. Macedo, L.J. Maxwell [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. - Feb Vol.10. – P.2.
8. Franchimont N. IL-6 receptor shedding is enhanced by IL-1b and TNF- $\alpha$  and is partially mediated by TNFa-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. Kapoor M. 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.
11. Louthrenoo W. 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.
12. Pavelka K. 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.Trac, K.Karpas [et al.] // *Arthr Rheum.* - 2007. – Vol.56. – P.4055–4064.
13. Pereira D. 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.1270–85.
14. Santangelo K.S. Vivo reduction or blockade of interleukin-1 $\beta$  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.
15. Steinecker-Frohnwieser B. 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.
16. Wang X. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* - 2015. – Vol.23, №1. - P.22-30.

17. Zheng W.J. 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.

**Патогенетическое лечение остеоартроза у пациентов с сочетанным течением остеоартроза и сахарного диабета 2 типа**

*Л.В. Журавлева, М.А. Олейник*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Резюме.** *Цель исследования.* Изучение влияния диацереина на течение остеоартроза и динамику показателей цитокинового профиля у больных с сочетанным течением ОА и сахарного диабета (СД) 2 типа. *Материалы и методы.* Было обследовано 28 больных (4 мужчины и 24 женщины), средний возраст составил  $58,60 \pm 1,19$  лет с сочетанным течением ОА и СД 2 типа. *Результаты и обсуждение.* Применение диацереина в течение 3-х месяцев, привело к уменьшению боли, скованности и улучшению функции суставов. Было отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов и уровня С-реактивного белка. *Выводы.* Полученные данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии приема диацереина на течение ОА в сочетании с СД 2 типа.

**Ключевые слова:** остеоартроз, сахарный диабет 2 типа, диацереин, цитокинов.

**Pathogenetic treatment of osteoarthritis in patients with osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus**

*Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O.*

*Kharkiv National Medical University*

**Summary.** *Purpose of the study.* To study 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). *Materials and methods.*

The study was performed on 28 patients (4 men and 24 women), mean age  $58,60 \pm 1,19$  years with combined course of OA and type 2 DM. *Results and discussion.* Use of diacerein led to 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. *Conclusions.* The findings suggest a positive impact of the using of diacerein in patients with OA and type 2 DM.

**Keywords:** osteoarthritis, type 2 diabetes, diacerein, cytokines.