

Остеоартрит: современные аспекты патогенеза, акцент на низкоинтенсивное воспаление

Свиницкая И.С.¹, Аганов Д.С.¹, Раймуев К.В.², Мерлушкина А.С.¹,
Топорков М.М.¹, Жигулина А.И.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж;

²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. Ключевая роль в патогенезе ОА принадлежит белковому комплексу — инфламмасоме NLRP3, представленной трехкомпонентной структурой: сенсором (NLRP3), адаптером (ASC) и эффектором (каспазы). Активация инфламмасы NLRP3 усиливает синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1β и ИЛ18, а также образование гасдерминовых пор, что приводит к клеточной гибели — пироптозу. Несмотря на успехи в изучении процессов развития ОА, пока не существует терапевтических методов, способных полностью остановить или замедлить его прогрессирование. Более того, использование таких лекарственных средств, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), связано с клинически значимым повышением риска НПВП-индуцированной патологии на 50–100%.

В связи с увеличением продолжительности жизни и частоты коморбидных состояний стратегия лечения ОА потребовала модификации, что привело к выделению фенотипов заболевания, характеризующихся низкоинтенсивным системным воспалением. Представлен обзор современных данных, отражающих участие компонентов врожденного иммунитета в развитии и прогрессировании ОА, а также возможные способы коррекции нарушений с учетом этих аспектов.

Ключевые слова: остеоартрит; фенотипы остеоартрита; инфламмаза NLRP3; ингибиторы инфламмазы NLRP3; интерлейкин 1β; диацереин (Артродарин®).

Контакты: Ирина Сергеевна Свиницкая; sonirinadoc@mail.ru

Для ссылки: Свиницкая ИС, Аганов ДС, Раймуев КВ, Мерлушкина АС, Топорков ММ, Жигулина АИ. Остеоартрит: современные аспекты патогенеза, акцент на низкоинтенсивное воспаление. Современная ревматология. 2025;19(2):119–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-119-126

Osteoarthritis: modern aspects of pathogenesis, focus on low-intensity inflammation

Svintsitskaya I.S.¹, Aganov D.S.¹, Raimuev K.V.², Merlushkina A.S.¹,
Toporkov M.M.¹, Zhigulina A.I.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia, St. Petersburg; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6Ж, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the musculoskeletal system. Protein complex, the NLRP3 inflammasome plays the key role in the pathogenesis of OA. It consists of three components: the sensor — NLRP3, the adaptor — ASC and the effector — caspase. Activation of the NLRP3 inflammasome promotes the synthesis of pro-inflammatory cytokines, interleukin (IL) 1β and IL18, and the formation of gasdermin pores, which — combined — leads to cell death, pyroptosis. Despite successes in understanding the processes of OA development, there are no therapeutic methods that can completely stop or slow the progression of the disease. In addition, the use of some medications, particularly non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), is associated with a clinically significant increase in the risk of NSAID-induced pathology by 50–100%.

Due to increased life expectancy and the frequency of concomitant diseases, the treatment strategy for OA had to be changed, leading to the emergence of phenotypes of the disease characterized by low-intensity systemic inflammation.

We present a review of modern data reflecting the involvement of components of innate immunity in the development and progression of OA, as well as possible ways to correct disturbances taking these aspects into consideration.

Keywords: osteoarthritis; osteoarthritis phenotypes; NLRP3 inflammasome; inhibitors of NLRP3 inflammasome; interleukin 1β; diacerein (Arthro-darin®).

Contact: Irina Sergeevna Svintsitskaya; sonirinadoc@mail.ru

For reference: Svintsitskaya IS, Aganov DS, Raimuev KV, Merlushkina AS, Toporkov MM, Zhigulina AI. Osteoarthritis: modern aspects of pathogenesis, focus on low-intensity inflammation. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):119–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-119-126

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов, сопровождающееся микро- и макроскопическими повреждениями, синовиальным воспалением и аномальным ремоделированием субхондральной кости (СХК) [1]. О высокой распространенности ОА свидетельствуют данные многочисленных систематических обзоров и метаанализов [2, 3]. В исследовании глобального бремени болезней указано, что распространенность ОА увеличилась с 247,51 млн в 1990 г. до 527,81 млн в 2019 г., т. е. на 113,25% [4].

Сегодня не существует методов лечения, способных затормозить естественное течение ОА [5]. Более того, использование некоторых лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), связано с клинически значимым увеличением риска инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин на 50–100% [6]. Таким образом, отсутствие общепринятой тактики лечения и все возрастающие показатели заболеваемости ОА диктуют необходимость разработки новых, более эффективных методов лечения ОА.

Развитие ОА связано с низкоинтенсивным системным воспалением, которое обусловлено усилением синтеза провоспалительных цитокинов, вызванным активацией инфламмасы. Далее будут рассмотрены патогенетические аспекты иммунной регуляции процессов повреждения сустава при ОА с участием инфламмасы NLRP3, а также современные методы лекарственной терапии ОА с учетом этих аспектов.

Инфламмазма NLRP3

В патогенезе ОА важную роль играет дисбаланс между врожденным и адаптивным иммунитетом, который характеризуется локальной выработкой провоспалительных цитокинов, способствующих дегенерации хряща, при этом антигены, образующиеся при разрушении сустава, вызывают активацию воспалительных процессов. Ключевая роль в формировании системы врожденного иммунного ответа, способного идентифицировать различные патогены, принадлежит моноцитам, макрофагам, дендритным клеткам, нейтрофилам. Функция данных клеток заключается в восприятии и передаче сигналов опасности, т. е. молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), и молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (PAMP), во внутриклеточные сигнальные пути различных иммунных клеток. Этот процесс распознавания приводит к активации цитозольного супрамолекулярного белкового комплекса, известного как инфламмазма, являющегося центральным звеном врожденного иммунитета. Именно инфламмазма стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и запускает пироптоз — процесс, относящийся к одному из типов программируемой клеточной гибели при ОА.

Инфламмазма представляет собой класс цитозольных комплексов белков, которые формируются как рецепторы распознавания образов (PRR) и взаимодействуют либо с DAMP, либо PAMP, что обуславливает экспрессию, созревание и высвобождение множества провоспалительных цитокинов, запуская каскад воспалительных реакций [7]. Число известных PRR, способных вызывать сборку инфламматом, постоянно увеличивается, наиболее изученной считается инфламмазма NLRP3 [8]. Ее структура представлена следующими компо-

нентами (рис. 1): 1) сенсор — NLRP3, состоящий из С-концевого домена, содержащего обогащенные лейцином повторы (LRR), NACHT-домена, обладающего АТФазной активностью и обеспечивающего олигомеризацию протеинов и N-концевого эффекторного (пиринового) домена (PYD); 2) адаптер — апоптоз-ассоциированный спектроподобный белок (ASC), имеющий N-концевой (PYD) и С-концевой (CARD) домены рекрутирования каспазы; 3) эффектор — каспаза 1 (цистеиновая протеаза).

Активация инфламматомы NLRP3 происходит в два этапа: прайминг и активация [9]. Процесс прайминга включает распознавание PAMP и DAMP рецепторами PRR, что вызывает экспрессию белков и ядерных факторов (MyD88) через сигнальный каскад NF- κ B, далее осуществляются транскрипция NLRP3, проинтерлейкина (про-ИЛ) 1 β , про-ИЛ18 и структурные изменения белков, такие как фосфорилирование ASC и деубиквитинирование NLRP3. Этап активации включает олигомеризацию NLRP3 и образование инфламматомы путем взаимодействия доменов PYD-PYD и CARD-CARD. В дальнейшем происходит активация каспазы 1, которая опосредует преобразование про-ИЛ1 β и про-ИЛ18 в их зрелые и метаболически активные формы, — интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ18. Кроме того, под влиянием активированной каспазы 1 осуществляется протеолитическое расщепление гасдермина D (GSDMD) до гасдермина-N-домена (GSDMD-NT) с формированием мембранных пор, через которые во внеклеточную среду выделяются провоспалительные цитокины.

В настоящее время в литературе имеются данные о дополнительных стимулах активации инфламматомы NLRP3, среди которых выделяют: 1) лизосомальную дестабилизацию с высвобождением катепсина В вследствие неполноценного фагоцитоза DAMP; 2) генерацию митохондриальных активных форм кислорода АФК (мтАФК); 3) повышенную концентрацию внеклеточной АТФ; 4) активированную оттоком K^+ (через рецептор P2X7) регуляторную протеинкиназу (NEK7); 5) приток Ca^{2+} через рецептор, чувствительный к кальцию (CaSR) [10].

Таким образом, сложный механизм сборки и активации инфламматомы NLRP3 приводит к клеточной гибели. И хотя изначально пироптоз рассматривался как индуктор воспаления, который защищает организм от инфекционных агентов, с течением времени стала очевидной его роль при ряде заболеваний, в том числе при ОА.

Роль инфламматомы при различных фенотипах ОА

ОА характеризуется клинической гетерогенностью, что обусловлено этиологическими факторами, от которых зависят как скорость прогрессирования, так и особенности клинических проявлений заболевания. Выделение основных фенотипов ОА является важным шагом в разработке персонализированного подхода к лечению данного заболевания [11]. Постоянно увеличивающееся число публикаций, свидетельствует о том, что наблюдаемое при всех фенотипах превалирование эффектов провоспалительных цитокинов обусловлено активацией NLRP3. В настоящее время принято выделять несколько фенотипов ОА.

Метаболический фенотип

Общезвестно, что ОА чаще всего встречается у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих не только биоме-

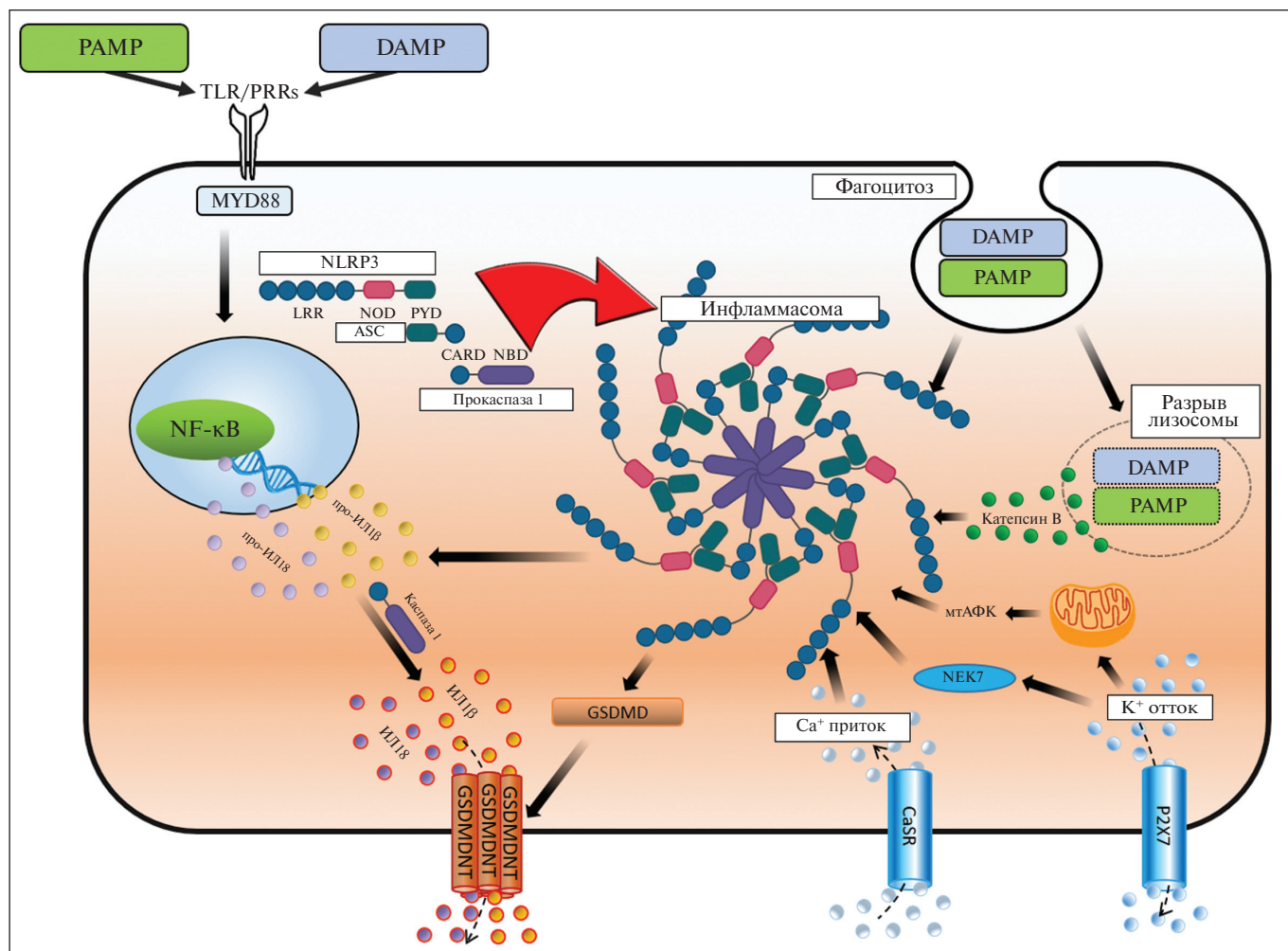


Рис. 1. Молекулярные механизмы сборки и активации инфламмосомы NLRP3. TLR (toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы; NOD (NOD-like receptors) – NOD-подобные рецепторы; NBD (nucleotide-binding domain) – домен, отвечающий за связывание нуклеотидов (адаптировано из [9]). Остальные обозначения – в тексте

Fig. 1. Molecular mechanisms for the assembly and activation of NLRP3 inflammasome. TLR – toll-like receptors; NOD – NOD-like receptors; NBD (nucleotide-binding domain) – a domain responsible for the binding of nucleotides (adapted from [9]). The other designations are in the text

ханические факторы риска развития ОА, но и наибольшую распространенность коморбидной патологии.

В скрининговом исследовании S. Mathieu и соавт. [12] был показан более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ОА по сравнению с лицами контрольной группы, что объясняется наличием системного воспаления низкой степени с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, способствующих развитию и прогрессированию как ОА, так и ССЗ. P. Duewel и соавт. [13] на моделях экспериментального атеросклероза продемонстрировали, что кристаллы холестерина выступают в качестве DAMP, вызывая высвобождение ИЛ1β, в то время как нокаут гена *NLRP3* приводит к замедлению роста атеросклеротической бляшки. Предполагается, что в результате связанного с сахарным диабетом (СД) нарушения метаболизма глюкозы происходят дегенерация хряща, обнажение СХК и воспаление синовиальной оболочки с формированием остеофитов [14]. На экспериментальных моделях СД 2-го типа показано,

что гипергликемия активирует NLRP3, провоцируя нарушение метаболизма глюкозы и повышение резистентности к инсулину [15].

Посттравматический фенотип

Посттравматический ОА, наблюдаемый преимущественно у лиц молодого возраста, является следствием различных вариантов травмы сустава с последующим усиленным синтезом матричных металлопротеиназ (ММП) и повреждением межклеточного матрикса, обусловленным повышенным синтезом провоспалительных цитокинов [16]. Возрастающий механический стресс с течением времени запускает цепь патологических событий, что ведет к деструкции клеточных структур сустава с выделением большого количества белковых компонентов, являющихся мощными активаторами NLRP3.

Остеопоротический фенотип

Остеопоротический фенотип ОА характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

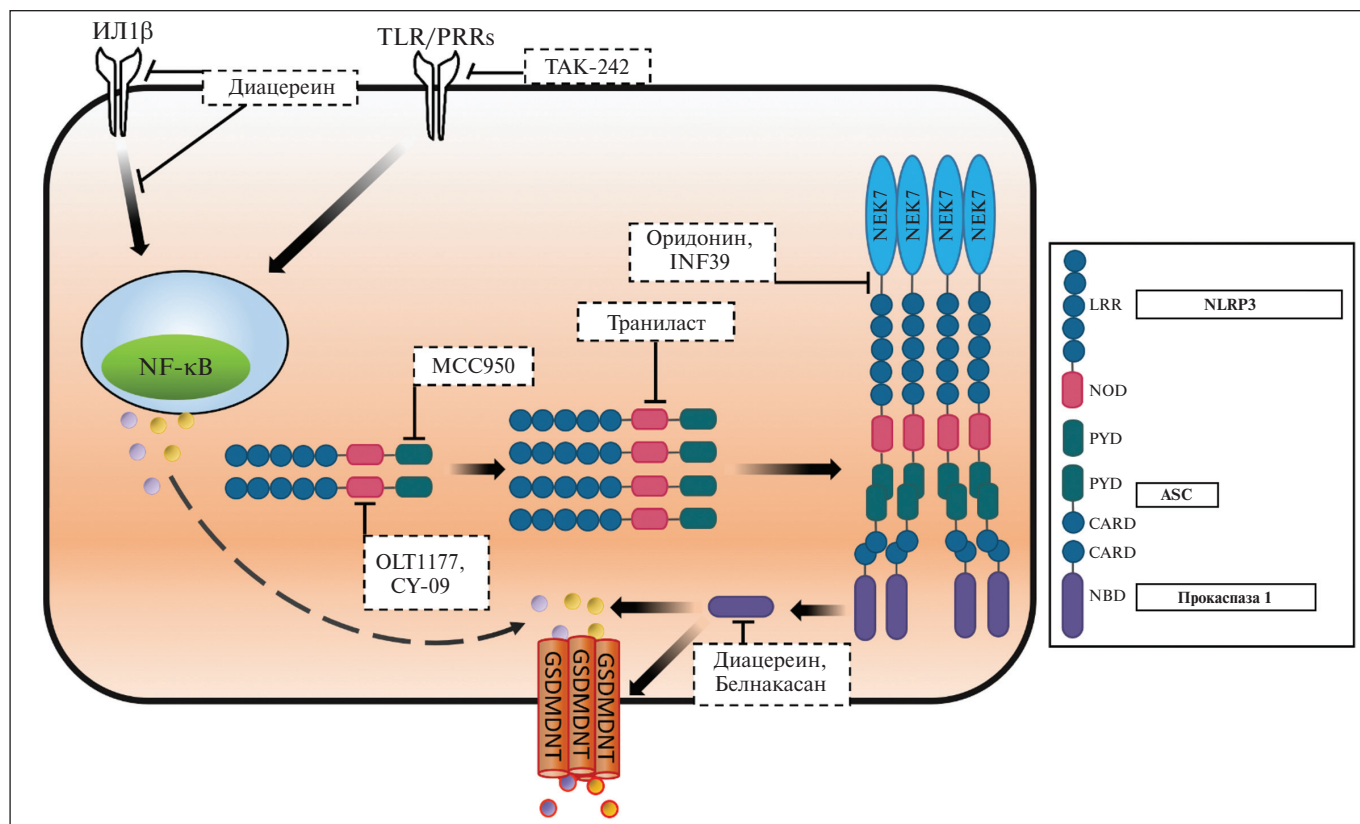


Рис. 2. Препараты, направленные на предотвращение гибели клеток, опосредованной инфламмасомой NLRP3 (адаптировано из [23]). Обозначения – в тексте

Fig. 2. Medications aimed to prevent the cell death mediated by the NLRP3 inflammasome (adapted from [23]). Designations – in the text

СХК в результате активации цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG. Роль NLRP3 при данном фенотипе заключается не только в снижении МПКТ, обусловленном провоспалительными цитокинами, но и в процессинге каспазы 1 с последующим ускоренным синтезом ИЛ1β, ИЛ18, вызывающих повреждение хрящевой ткани [17]. На моделях животных, получавших антирезорбтивную терапию, продемонстрировано улучшение структуры СХК с нормализацией соотношения OPG/RANKL и снижением синтеза ММП13, что способствовало замедлению темпов повреждения хрящевой ткани [18].

Микрокристаллический фенотип

Внутриуставное отложение кристаллов кальция наблюдается в 70% случаев ОА и тесно коррелирует со степенью повреждения хрящевой ткани [19]. Кристаллы кальция часто обнаруживаются в суставном хряще и синовиальной жидкости у пациентов с широким спектром заболеваний суставов, включая ОА [20]. В ряде клинических исследований указывается на значение кристаллов пирофосфата кальция и основных фосфатов кальция в инициации каскада воспалительных реакций с участием инфламмасы NLRP3, следствием чего является усиленная продукция ИЛ1β и ИЛ18 [21].

Таким образом, для всех фенотипов ОА характерен дисбаланс различных звеньев иммунной системы с локальной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, опосредованный активацией инфламмасы.

Блокада инфламмасы как потенциальная терапевтическая мишень при ОА

С целью медикаментозной коррекции на ранних стадиях ОА применяются НПВП, парацетамол, опиоиды, глюкокортикоиды, симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Однако ни один из вариантов консервативного лечения не продемонстрировал значимой эффективности в отношении прогрессирования ОА [22].

Перспективным методом терапии является купирование воспаления посредством назначения препаратов, направленных на предотвращение гибели клеток, опосредованной NLRP3. Преимущество данной группы препаратов перед блокаторами провоспалительных цитокинов состоит в том, что они останавливают воспаление на более раннем этапе и препятствуют образованию провоспалительных цитокинов при ОА. Учитывая, что на активацию NLRP3 влияет множество различных триггеров (PAMP/DAMP), применение ингибиторов инфламмасы представляется перспективным направлением в лечении ОА.

Рассмотрим наиболее значимые клинические исследования, в которых оценивалось влияние NLRP3 на течение ревматических заболеваний (рис. 2) [23].

Молекулярными соединениями, блокирующими АТФазную активность напрямую путем связывания с NACHT-доменом, являются CY-09 и OLT1177 [24]. На моделях экспериментального ОА у животных показано положительное влияние CY-09 на компоненты экстрацеллюлярного матрикса

и хондроцитов [25]. Другим препаратом, фаза I клинических испытаний которого при ОА успешно завершена, является OLT1177 (Дапансурил) [26]. Наиболее изученный препарат, снижающий АТФазную активность путем прямого взаимодействия с каталитическим мотивом, ответственным за расщепление АТФ в домене НАСНТ, является МСС950. На моделях ревматоидного артрита у животных С. Guo и соавт. [27] выявили эффективность МСС950 в отношении воспалительных изменений синовиальной оболочки. Однако применение МСС950 ассоциировалось с гепатотоксичностью, в связи с чем клинические испытания у пациентов с РА были завершены на фазе II [28]. Препаратом, блокирующим олигомеризацию NLRP3 независимо от АТФазы, является Траниласт [29]. В исследовании *ex vivo* на мононуклеарных клетках синовиальной жидкости у пациентов с подагрическим артритом пероральный прием Траниласта подавлял метаболические нарушения [30]. INF39 и Оридонин препятствуют взаимодействию между NLRP3 и NEK7, поэтому считаются специфическими ингибиторами NLRP3 [31]. Есть данные о влиянии INF39 на усиление дифференцировки остеобластов посредством ингибирования NLRP3, что приводит к приросту МПКТ. Этот факт открывает новые возможности его использования для профилактики остеопоротического фенотипа ОА [32]. VX-765 и VX-740, ингибируя активность каспазы 1, также уменьшают последствия активации инфламмы NLRP3, тем не менее клинические исследования фазы I были прекращены в связи с развитием гепатотоксичности [33, 34]. Другой мишенью для терапевтического воздействия может служить рецептор TLR4. Препарат TAK-242, связываясь с TLR4, конкурирует с молекулами PAMP и DAMP, в результате чего прерывается сигнальный путь TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 и снижается высвобождение провоспалительных цитокинов [35]. S. Samarpita и соавт. [36] изучали ингибирование TLR на моделях экспериментального РА. TAK-242 дозозависимо угнетал повышенную экспрессию ИЛ6, ИЛ8, ММП1 и сосудистого эндотелиального фактора роста.

Описанные ингибиторы инфламмы NLRP3 демонстрируют многообещающие результаты в лечении воспалительных заболеваний, в том числе ОА. Однако влияние на процесс активации инфламмы и способы его ингибирования требуют дальнейшего изучения.

Современное лечение ОА

Согласно клиническим рекомендациям, комплексный подход, основанный на сочетании фармакотерапии, нефармакологических методов и медико-социальной реабилитации, имеет фундаментальное значение при ОА [37]. Целями терапии являются купирование боли, замедление прогрессирования и профилактика рецидивов заболевания [38]. Для фармакотерапии ОА широко используются SYSADOA: хондроитин сульфат, глюкозамин, диацереин (Артродарин®), неомыляемые соединения авокадо и сои, алфлутоп, глюкозаминогликан-пептидный комплекс [39]. Для локальной терапии нередко применяют внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты. В реальной клинической практике зачастую предпочтение отдается препаратам с быстро развивающимся клиническим эффектом (НПВП), поскольку первостепенной задачей является контроль боли. Однако применение НПВП сопровождается развитием ряда

нежелательных явлений (НЯ), связанных с наличием у пациентов коморбидных состояний. НПВП-индуцированная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек широко распространена у пациентов среднего и пожилого возраста, в связи с чем длительный прием НПВП, а в ряде случаев и внутрисуставное введение глюкокортикоидов противопоказаны. У таких больных методом выбора является применение SYSADOA [39].

Диацереин (см. рис. 2) относится к препаратам первой линии фармакотерапии ОА. Механизм его действия определяется способностью инактивировать сигнальный путь ИЛ1 и, как следствие, активацию NF-κB [40]. Кроме того, диацереин оказывает ингибирующее действие на синтез и активность фактора некроза опухоли α, ИЛ6 и ИЛ1β [41]. Противовоспалительный эффект препарата дополняется тем, что его метаболит реин обладает антиоксидантной активностью и подавляет клеточные механизмы развития окислительного стресса, а также ингибирует сборку NLRP3 посредством снижения активности каспазы 1 [42]. Помимо этого, диацереин уменьшает число рецепторов хондроцитов к ИЛ1 [43]. В недавних клинических исследованиях выявлено снижение активности ММП и подавление аномального ремоделирования костной ткани за счет блокирования процессов дифференцировки и пролиферации остеокластов [44]. Участие ММП13 в ремоделировании кости имеет большое значение, поскольку, с одной стороны, повышенный синтез ММП остеобластами усиливает деградацию коллагена I типа, а с другой — может способствовать резорбции СХК. В отличие от НПВП, диацереин не влияет на синтез простагландинов, что делает его безопасным в отношении коморбидной патологии.

Диацереин также может улучшать гликемический контроль за счет снижения системного воспаления. На моделях ожирения и СД было продемонстрировано, что прием диацереина приводит к повышению толерантности к глюкозе и снижению уровня гликемии натощак [45].

В целом столь широкий спектр эффектов диацереина свидетельствует о его уникальном влиянии не только на прогрессирование ОА, но и на ряд различных заболеваний [46]. Нельзя не отметить относительно низкую частоту НЯ, наблюдавшуюся при оценке профиля безопасности препарата, что является заметным преимуществом диацереина перед НПВП и особенно важно для пациентов старших возрастных групп с повышенным риском развития ЖКТ-кровотечений и ССЗ.

По данным Л.И. Алексеевой и соавт. [47], на фоне 6-месячного приема диацереина наблюдались статистически значимое повышение общей оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, ее медиана увеличилась с 50 [40; 55] мм исходно до 60 [50; 70] мм в конце исследования; $p < 0,0001$), снижение боли по WOMAC (в среднем с $245 \pm 79,8$ до $149,6 \pm 73,3$; $p < 0,0001$), скованности в суставах (с $99,4 \pm 39,8$ до $63,4 \pm 35,7$; $p < 0,0001$), а также уменьшение потребности в приеме НПВП у 55% больных. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении 3 мес после завершения терапии.

Данные, опубликованные Международным обществом по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), показали, что по эффективности в уменьшении боли при ОА диацереин превосходил парацетамол (отношение шансов, ОШ 0,14; 95% доверительный интервал, ДИ 0,05–0,22) и не уступал НПВП (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,22–0,35) [48].

¹Артродарин — оригинальный диацереин (ТРБ «Кемедика Интерншл С.А.»).

В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании DISSCO (n=390) сравнивалось уменьшение боли по WOMAC при использовании диацереина и цеλεкоксиба у пациентов с первичным ОА коленных суставов, имевших умеренную или сильную боль. Обезболивающее действие цеλεкоксиба и диацереина после 6 мес лечения было сопоставимым. Столь поздние сроки снижения интенсивности боли объяснялись поэтапным режимом приема диацереина с целью профилактики развития осложнений со стороны ЖКТ. Среди НЯ отмечена диарея, которая на фоне приема диацереина наблюдалась только у 19 пациентов, при этом тяжелая ее форма зафиксирована в 1 (0,5%) случае. Для предупреждения развития диареи авторы рекомендуют начинать прием диацереина с половины дозы (50 мг/сут) на протяжении месяца с последующим ее увеличением до 100 мг/сут [49].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 12 нед оценивалось влияние диацереина на гликемический профиль у пациентов с СД 2-го типа [50]. Через 12 нед уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был значимо ниже по сравнению с исходным (-0,6%; $p < 0,05$). Близкие результаты были получены в работе С. R. L. Cardoso и соавт. [51], в которой уровень HbA1c был значительно ниже на фоне терапии диацереином: -0,35% к концу 48-й недели лечения ($p = 0,038$). В том же исследовании не выявлено значимого влияния этого препарата на индекс массы тела (ИМТ). Однако в систематическом обзоре с метаанализом, выполненном Р. Nowrouzi-Sohrabi и соавт. [52], отмечалось значимое снижение ИМТ в группе диацереина (ОШ -0,55; 95% ДИ от -1,03 до -0,07; $p = 0,026$).

В настоящее время OARSИ и ACR (American College of Rheumatology) не рекомендуют использовать диацереин из-за опасения развития НЯ, в первую очередь диареи. Однако

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) совместно с Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора, ЕМА (European Medicines Agency) и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и скелетно-мышечных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), оценив эффективность и безопасность диацереина, пришли к выводу, что польза от его применения перевешивает известные риски. Таким образом, в настоящее время использование диацереина можно считать перспективным направлением лечения ОА [53].

Заключение

Все фенотипы ОА характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, обусловленной активацией компонентов врожденной иммунной системы. Достигнутый прогресс в понимании патогенеза ОА позволяет предположить, что блокада пироптоза посредством препаратов, направленных на ингибирование сборки и активации инфламмосомы NLRP3, может стать многообещающим направлением в лечении ОА. Однако в связи с малым числом проведенных клинических исследований, а также возможным ослаблением защитных механизмов организма ингибиторы инфламмосом в реальной клинической практике в настоящее время не применяются.

Препаратом первой линии терапии ОА является диацереин. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о его эффективности и безопасности при этом заболевании. Длительное противовоспалительное действие, обусловленное блокадой провоспалительных цитокинов, делает возможным использование диацереина не только при ОА, но и при широком спектре заболеваний, связанных с нарушениями углеводного и пуринового обмена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007. Epub 2019 Dec 18.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK. OARSИ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
3. Weng Q, Goh SL, Wu J, et al. Comparative efficacy of exercise therapy and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol for knee or hip osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2023 Aug;57(15):990-996. doi: 10.1136/bjsports-2022-105898. Epub 2023 Jan 2.
4. Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089. Epub 2022 Jun 2.
5. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023;9(1):7-22. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Clinical guidelines (project) for the diagnostics and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (general practitioners, therapists). *Terapiya*. 2023;9(1):7-22. (In Russ.)].
6. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
7. Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019 Aug;19(8):477-489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
8. Takahashi M. NLRP3 Inflammasome as a Key Driver of Vascular Disease. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 29;118(2):372-385. doi: 10.1093/cvr/cvab010.
9. Zeng X, Liu D, Huo X, et al. Pyroptosis in NLRP3 Inflammasome-Related Atherosclerosis. *Cell Stress*. 2022 Oct 10;6(10):79-88. doi: 10.15698/cst2022.10.272. eCollection 2022 Oct.
10. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 6;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
11. Мазуров ВИ, Лила АМ, Алексеева ЛИ, Баймухамедов ЧТ. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023; 17(5):123-131. [Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, Baimukhamedov ChT. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multi-

- disciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123-131. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131.
12. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, et al. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6): 679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013. Epub 2019 Jul 16.
13. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293): 1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
14. Свиницкая ИС, Волков КЮ. Умное сложение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2022; 6(4):182-186.
- [Svintsitskaya IS, Volkov KYu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(4):182-186. (In Russ.).]
15. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2014 Nov 1;92(1): 131-41. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.013. Epub 2014 Aug 28.
16. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, et al. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):491-496. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08. Epub 2016 May 4.
17. Jiang N, An J, Yang K, et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 27;12:752546. doi: 10.3389/fendo.2021.752546. eCollection 2021.
18. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Oct;19(10): 1228-36. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.003. Epub 2011 Jul 23.
19. Cheung HS. Role of calcium-containing crystals in osteoarthritis. *Front Biosci*. 2005 May 1;10:1336-40. doi: 10.2741/1623.
20. Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):32-8. Epub 2016 Jul 22.
21. Pazar B, Ea HK, Narayan S, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1 secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro. *J Immunol*. 2011 Feb 15;186(4):2495-502. doi: 10.4049/jimmunol.1001284. Epub 2011 Jan 14.
22. Barnabei I, So A, Busso N, et al. Cartilage calcification in osteoarthritis: mechanisms and clinical relevance. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jan;19(1):10-27. doi: 10.1038/s41584-022-00875-4. Epub 2022 Dec 12.
23. Zhang X, Wang Z, Zheng Y, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2023;Apr;51(4):35. doi: 10.3892/ijmm.2023.5238.
24. Perregaux DG, McNiff P, Laliberte R, et al. Identification and characterization of a novel class of interleukin-1 post-translational processing inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Oct;299(1):187-97.
25. Zhang Y, Lin Z, Chen D, et al. CY-09 attenuates the progression of osteoarthritis via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 May 14;553:119-125. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.055. Epub 2021 Mar 22.
26. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Apr;15(4):203-214. doi: 10.1038/nrcardio.2017.161. Epub 2017 Nov 16.
27. Guo C, Fu R, Wang S, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018 Nov;194(2):231-243. doi: 10.1111/cei.13167. Epub 2018 Sep 16.
28. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Aug;17(8):588-606. doi: 10.1038/nrd.2018.97. Epub 2018 Jul 20.
29. Paik S, Kim J, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2021 May;18(5):1141-1160. doi: 10.1038/s41423-021-00670-3. Epub 2021 Apr 13.
30. Huang Y, Jiang H, Chen Y, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammation driven diseases. *EMBO Mol Med*. 2018 Apr;10(4):e8689. doi: 10.15252/emmm.201708689.
31. He H, Jiang H, Chen Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat Commun*. 2018 Jun 29;9(1):2550. doi: 10.1038/s41467-018-04947-6.
32. Chen WA, Tang P, Fan S, et al. Novel Inhibitor INF 39 Promotes Osteogenesis via Blocking the NLRP3/IL 1 Axis. *Biomed Res Int*. 2022 Jul 13;2022:7250578. doi: 10.1155/2022/7250578. eCollection 2022.
33. Kokulnathan T, Wang TJ, Ahmed F. Construction of two-dimensional molybdenum carbide based electrocatalyst for real-time monitoring of parathion-ethyl. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 2021;9(9): 106537. doi: 10.1016/j.jece.2021.106537.
34. Dhani SA, Zhao Y, Zhivotovsky B. Long way to go: caspase inhibitors in clinical use. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 15;12(10):949. doi: 10.1038/s41419-021-04240-3.
35. Matsunaga N, Tsuchimori N, Matsumoto T, et al. TAK-242 (resatorvid), a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor (TLR) 4 signaling, binds selectively to TLR4 and interferes with interactions between TLR4 and its adaptor molecules. *Mol Pharmacol*. 2011 Jan;79(1): 34-41. doi: 10.1124/mol.110.068064. Epub 2010 Sep 29.
36. Samarpita S, Kim JY, Rasool MK. Investigation of toll-like receptor (TLR) 4 inhibitor TAK-242 as a new potential anti-rheumatoid arthritis drug. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 23; 22(1):16. doi: 10.1186/s13075-020-2097-2.
37. Каратеев АЕ, Барышева ЮВ, Белокоп ЯВ. Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике. *Современная ревматология*. 2020; 14(4):82-90.
- [Karateev AE, Barysheva YuV, Belokon YaV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):82-90. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90.
38. Ли́ла АМ, Ткачева ОН, Яхно НН и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. *Современная ревматология*. 2021;15(3):111-116.
- [Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of the therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):111-116. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116.
39. Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 11(2):48-52.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11(2):48-52. (In Russ.).]
40. Fouad AA, Abdel-Aziz AM, Hamouda AAH. Diacerein downregulates NLRP3/Caspase-1/IL-1 and IL-6/STAT3 pathways of inflammation and apoptosis in a rat model of cadmium testicular toxicity. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Jun;195(2):499-505. doi: 10.1007/s12011-019-01865-6. Epub 2019 Aug 10.
41. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.
42. Ibrahim YF, Alorabi M, Abdelzaher WY, et al. Diacerein ameliorates letrozole-induced

- polycystic ovarian syndrome in rats. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112870. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112870. Epub 2022 Apr 1.
43. Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2022;16(4):98-104. [Belyaeva IB, Mazurov VI. Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):98-104. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-98-104
44. Boileau C, Tat SK, Pelletier JP, et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R71. doi: 10.1186/ar2444. Epub 2008 Jun 25.
45. Liu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Rhein protects pancreatic β -cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia. *Diabetes*. 2013 Nov;62(11):3927-35. doi: 10.2337/db13-0251. Epub 2013 Aug 6.
46. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
47. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-163. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(2):157-163 (In Russ.)].
48. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
49. Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3858-3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
50. Jangsiripornpakorn J, Srisuk S, Chailurkit L, et al. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res Notes*. 2022 Mar 4;15(1):91. doi: 10.1186/s13104-022-05974-9.
51. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017 Oct;40(10):1356-1363. doi: 10.2337/dc17-0374. Epub 2017 Aug 17.
52. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M, et al. Effects of diacerein intake on cardiometabolic profiles in type 2 diabetics: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):840-852. doi: 10.2174/0929867327666200728134755.
53. Cai G, Jones G, Cicuttini FM, et al. Study protocol for a randomised controlled trial of diacerein versus placebo to treat knee osteoarthritis with effusion-synovitis (DICKENS). *Trials*. 2022 Sep 11;23(1):768. doi: 10.1186/s13063-022-06715-w.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2025/17.03.2025/20.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ТРБ «Кемедика Интерншнл С.А.». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored Trbchemedica. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Свиницкая И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1317-8276>

Аганов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-5082-9332>.

Раймуев К.В. <https://orcid.org/0000-0002-0559-2899>

Мерлушкина А.С. <https://orcid.org/0009-0007-3893-7383>

Топорков М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>

Жигулина А.И. <https://orcid.org/0000-0002-7850-1783>