Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования

Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Изучение патогенеза первичного остеоартроза (ОА) позволяет расценивать его как хроническое воспалительное заболевание, при котором важную роль играют провоспалительные цитокины интерлейкин 1 (ИЛ 1) и фактор некроза опухоли α (ФНО α), экспрессия которых отмечается в субхондральной кости, хряще и синовиальной оболочке даже в отсутствие клинических признаков воспаления. Тяжесть ОА и его локализация зависят от полиморфизма генов ИЛ 1. Механизм действия ИЛ 1 при ОА заключается в активации остеокластов, повышении экскреции кальция, модуляции медиаторов боли, что приводит к деструкции хрящевой пластины и субхондральной кости. Для ингибиции выработки и активности ИЛ 1 используют препарат диацереин, механизм действия которого заключается в ингибировании синтеза цитокинов и уменьшении числа их рецепторов на поверхности хондроцитов, что снижает их чувствительность к действию ИЛ 1. Препарат внутриклеточно блокирует активацию ядерного фактора NFκB, снижая экспрессию генов, ответственных за продукцию других провоспалительных цитокинов. В клинических исследованиях доказано симптоматическое и структурно-модифицирующее действие диацереина, который к тому же обладает эффектом «последействия», т. е. эффект сохраняется даже после отмены препарата.

Ключевые слова: *остеоартроз, интерлейкин 1, диацереин.*
Контакты*: Римма Михайловна Балабанова* ***balabanova@irramn.ru***

ROLE OF INTERLEUKIN-1 IN OSTEOARTHROSIS AND POSSIBILITIES OF ITS ARREST

R.M. Balabanova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The study of the pathogenesis of primary osteoarthrosis (OA) allows it to be considered as a chronic inflammatory disease in which proinflammatory cytokines, such as interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor-α (TNF-α), the expression of which is observed in the subchondral bone, cartilage, and synovium even in the absence of clinical signs of inflammation, are of great importance.

The severity of OA and its site depend on IL-1 gene polymorphism.

The mechanism of action of IL-1 in OA is to activate osteoclasts, to enhance the expression of calcium, and to modulate pain mediators, resulting in cartilaginous plate and subchondral bone destructions.

The inhibition of IL-1 generation and activity requires the use of diacerein, the mechanism of whose action is to suppress the synthesis of cytokines and to reduce the number of their receptors onto the surface of chondrocytes, which lowers their sensitivity to IL-1. The drug intracellularly blocks nuclear factor NFκB activation, by diminishing the expression of the genes responsible for the production of other proinflammatory cytokines.

Clinical trials have provided evidence for the symptomatic and structure-modifying activities of diacerein that has, in addition, an aftereffect, i. e. the effect is retained even after the drug is discontinued.

Key words: *osteoarthrosis, interleukin-1, diacerein.*
Contact*: Rimma Mikhailovna Balabanova* ***balabanova@irramn.ru***

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, особенно среди лиц старшей возрастной группы. Сведения о распространенности заболевания немногочисленны. Симптомы ОА имеют 9,6% мужчин и 18% женщин старше 60 лет [1]. Узелковой формой ОА страдает 6,8% населения старше 26 лет, а к 70 годам – 26,2% женщин и 13,4% мужчин [2]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в России, ОА (преимущественно гонартроз и коксартроз) отмечается у 13,3% населения старше 18 лет [3]. Причем не всегда наблюдается связь между клиническими и рентгенологическими проявлениями болезни [4].

Причина заболевания не уточнена. Указывают на роль в развитии ОА систематических или локально действующих механических факторов, пола, возраста, повышенной массы тела, профессиональных факторов. В последнее время особое значение придается наследственным факторам. Под действием перечисленных причин происходят повреждение и потеря суставного хряща, возникают хроническая боль, ограничение подвижности сустава и снижение качества жизни пациента. Из внешнесредовых факторов важную роль играет курение. Обследование 159 мужчин, из которых 12% курили и имели индекс массы тела (ИМТ) 28,9 (у некуривших мужчин ИМТ – 31,3), показало, что через 30 мес проспективного наблюдения у курильщиков были более выражены боль в коленных суставах (по ВАШ боли) и потеря хряща по результатам магнитно-резонансной томографии [5].

В настоящее время доказано, что ОА является гетерогенной группой заболеваний с различной этиологией со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, при котором в процесс вовлечен не только хрящ, но и все ткани сустава: синовиальная оболочка, субхондральная кость, капсула, связочный аппарат и околосуставные мышцы.

В синовиальной оболочке, хряще и субхондральной кости при ОА отмечается экспрессия провоспалительных медиаторов, даже при отсутствии классических признаков воспаления [6].

Изучение патогенеза ОА позволило расценивать его как хроническое воспалительное заболевание, при котором важную роль играет дисбаланс цитокинов. Хондроциты при ОА продуцируют большое число факторов воспаления, включая интерлейкин 1 (ИЛ 1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), простагландины, оксид азота [7].

Хроническое воспаление приводит к активации костной резорбции, обусловленной системой RANK/RANKL, обеспечивающей развитие, активность и выживаемость остеокластов. ИЛ 1β, ФНО α и RANKL конкурентно повышают NfκB-активность в клетках-мишенях, что приводит к усилению воспаления и/или костной деструкции [8].

Это нашло подтверждение при обследовании 819 пациентов старше 50 лет с клиническими признаками гонартроза (боль, скованность, нарушение функции) [9]. При рентгенологическом исследовании более выраженные изменения были получены у пациентов с большей длительностью и постоянством симптомов, что свидетельствует о роли хронического воспаления в прогрессировании деструктивного процесса в суставах.

Главным компонентом внеклеточного матрикса хряща являются аггреканы, образующие агрегаты с высокой молекулярной массой, необходимые для поддержания гидратации хряща. Конфигурация аггреканов позволяет суставному хрящу противостоять деформации при сдавлении во время движения сустава. Структура и молекулярная устойчивость этих компонентов с возрастом меняются. Крупные агрегированные протеогликаны становятся более гетерогенными. Эти изменения в молекулах аггреканов могут снижать способность хряща к самовосстановлению и предрасполагать к развитию ОА. Важную роль в снижении синтеза аггреканов и повышении их деградации, приводящей к потере функциональной способности суставного хряща, играют ИЛ 1β и другие цитокины. Деплеция аггреканов в основном является следствием фрагментации ядерного белка при протеолизе, в котором участвуют металлопротеазы и аггреканазы 1 и 2 [10].

В патогенезе ОА определенная роль отводится циклооксигеназе 2 (ЦОГ 2), участвующей в продукции провоспалительных простагландинов. В исследованиях *in vitro* показано, что селективная ингибиция ЦОГ 2 повышала синтез протеогликанов как при доклиническом, так и при позднем ОА [11].

С развитием ОА тесно связан полиморфизм генов как сигнального каскада, так и воспалительного пути [12]. В частности, некоторые формы первичного артроза, особенно суставов кисти, сопряжены с ИЛ 1-регионом на хромосоме 2q, а также с простым нуклеотидным полиморфизмом (ИЛ 1β–ИЛ 1 RN) [13, 14]. Имеются данные о влиянии генетического фактора не только на развитие ОА, но и на тяжесть течения заболевания: при наличии гаплотипа ИЛ 1β–ИЛ 1 RN в 4 раза снижен риск развития ОА, напротив, ИЛ 1α–ИЛ 1β–ИЛ 1 RN-комплекс в 4 раза повышает риск развития болезни [15].

Механизм действия ИЛ 1 при ОА многокомпонентен. Его катаболический эффект проявляется в способности стимулировать выработку синовиоцитами и хондроцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс хряща, а снижение концентрации антагониста рецептора ИЛ 1 приводит к активации ИЛ 1 [16]. Действие оксида азота проявляется в процессах апоптоза хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ 1β повышает экскрецию кальция, активирует остеокласты, что уменьшает интенсивность формирования костной ткани. Снижение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. ИЛ 1 модулирует различные болевые медиаторы, такие как фактор роста нерва, простагландины, субстанция Р, нейроканальная возбудимость через натриевые каналы, рецепторы γ-аминобутировой кислоты и NMDA (Н-метил-D-аспартат)-рецепторы [17].

Все это свидетельствует о патологической роли ИЛ 1 в патогенезе ОА и делает его целью терапевтической стратегии у таких больных. Фармакологически ингибировать ИЛ 1 можно с помощью антагониста рецептора (ИЛ 1 Rα), антител к ИЛ 1 или блокировкой рецепторов ИЛ 1 [18–20].

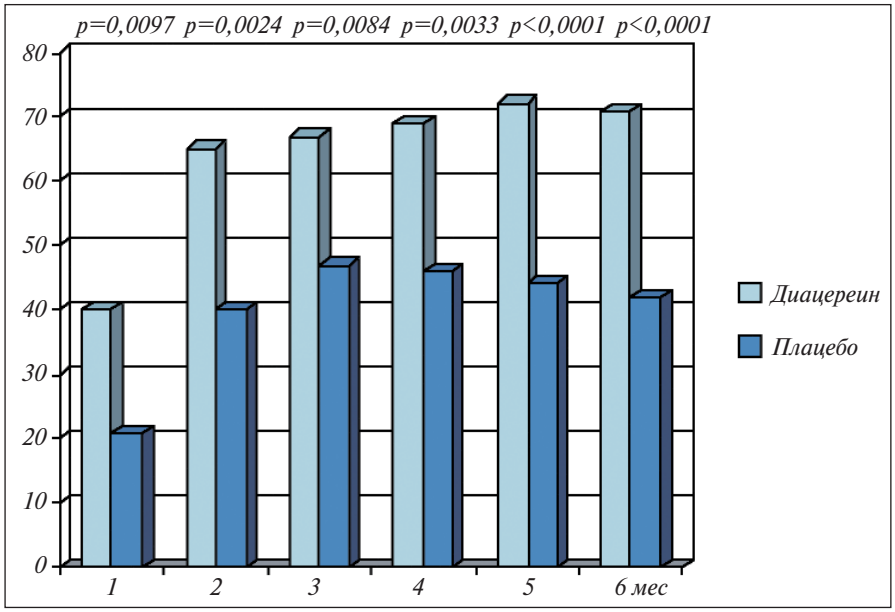
При ОА для ингибиции выработки и активности ИЛ 1 используют диацереин, являющийся ацетилированной формой реина. Пероральный прием диацереина приводит к его деацетилированию и превращению в активный метаболит – реин, который практически полностью (>90%) связывается с белками плазмы. У здоровых период полувыведения реина составляет 4,2 ч после приема первых 50 мг препарата. Оптимальная доза препарата для взрослых – 100 мг/сут (по 50 мг 2 раза в день). Принимать диацереин рекомендуется с пищей, что повышает его абсорбцию на 24%. Снижение суточной дозы препарата рекомендуется лишь при тяжелых нарушениях функции почек.

Основное патогенетическое действие реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ 1, а также снижении числа его рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует уменьшению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Опосредованно реин повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ 1, блокируя таким образом «нисходящий сигнальный путь». Реин способен блокировать «восходящий путь» сигнализации киназ (МЕК/ЕРК), особенно в условиях гипоксии хондроцитов [21]. Внутриклеточно реин блокирует активацию и транслокацию NfκB, снижая экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО α, а также оксида азота и металлопротеаз [22]. В эксперименте на хрящевых эксплантах собак было показано, что реин значительно снижает уровень фрагментации ДНК хондроцитов и их гибель, что предотвращало апоптоз не только хондроцитов, но и синовиоцитов [23–25]. Диацереин и реин на 64 и 55% соответственно снижают ИЛ 1-индуцированный синтез стромелизина 1 (ММП 3), отвечающего за деградацию протеогликана в хондроцитах больных ОА [26]. Антикатаболическое действие препарата проявляется в способности повышать образование тканевого ингибитора металлопротеаз в хондроцитах человека и уменьшать продукцию и экспрессию ММП 3, эластазы, миелопироксидазы, урокиназы, вызывающих деградацию хряща [27, 28]. Анаболический эффект препарата подтвержден его действием на экспрессию тканевых факторов роста, влияющих на активность и способность хондроцитов продуцировать протеогликаны и коллаген, что благоприятно сказывается на восстановлении хряща. Имеются данные о его позитив-

Динамика клинических параметров ОА к 24-й неделе при использовании различных доз диацереина [31]

Показатель	Плацебо (n=80)	Диацереин 50 мг/сут (n=83)	Диацереин 100 мг/сут (n=80)	Диацереин 150 мг/сут (n=75)
Боль по ВАШ, мм	-14,2±19,2	-20,4±18,8*	-23,2±18,2*	-24,7±18,8*
WOMAC, мм	-29,8±46,4	-40,0±48,5	-50,5±46,7*	-46,6±42,5*
Боль	-56,5±83,5	-73,3±86,6	-83,5±83,4	-81,1±80,5
Скованность	-17,1±40,4	-25,5±42,0	-35,9±39,1*	-33,2±33,9*
Оценка эффективности лечения пациентом	52,9±30,9	62,7±28,1*	61,1±24,6	61,0±29,3

Примечание. *– p<0,05 по сравнению с плацебо.



Положительный эффект диацереина (число больных) [36]

ном действии на синтез гиалуроната синовиальными клетками [29]. Представляют интерес сведения о влиянии препарата на минеральную плотность костной ткани – снижение уровня щелочной фосфатазы и гидроксипролина мочи у крыс после овариэктомии [30].

К настоящему времени выполнено большое число работ, свидетельствующих о клинической эффективности диацереина. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, которое включало 484 пацинта с гонартрозом, было доказано преимущество диацереина в дозе 100 мг/сут по сравнению с дозами 50 и 150 мг/сут (см. таблицу). Клинический эффект указанных доз был практически сходен, но побочные реакции значительно чаще регистрировались при использовании высокой дозы [31].

При сравнении анальгетического эффекта 100 мг диацереина и 20 мг теноксикама в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 286 больных коксартрозом был получен сходный результат, но эффект наступал на 2 нед раньше при приеме теноксикама [32]. Но у диацереина имеется важное преимущество перед нестероидными противовоспалительными препаратами в отношении как развития нежелательных побочных реакций, так и эффекта последействия.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в течение 6 мес 183 пациента с гонартрозом получали диацереин 100 мг или плацебо в сочетании с диклофенаком в течение первых 2 мес, а затем лишь при необходимости – диклофенак. На 4-м и 6-м месяцах лечения боль по ВАШ была достоверно меньше, чем при использовании плацебо; этот эффект сохранялся к 8-му месяцу наблюдения, что свидетельствовало о действии диацереина даже после прекращения его приема. В этой группе оказалось меньше пациентов (на 26,6%), нуждающихся в продолжении приема диклофенака, и больных с обострением ОА [33].

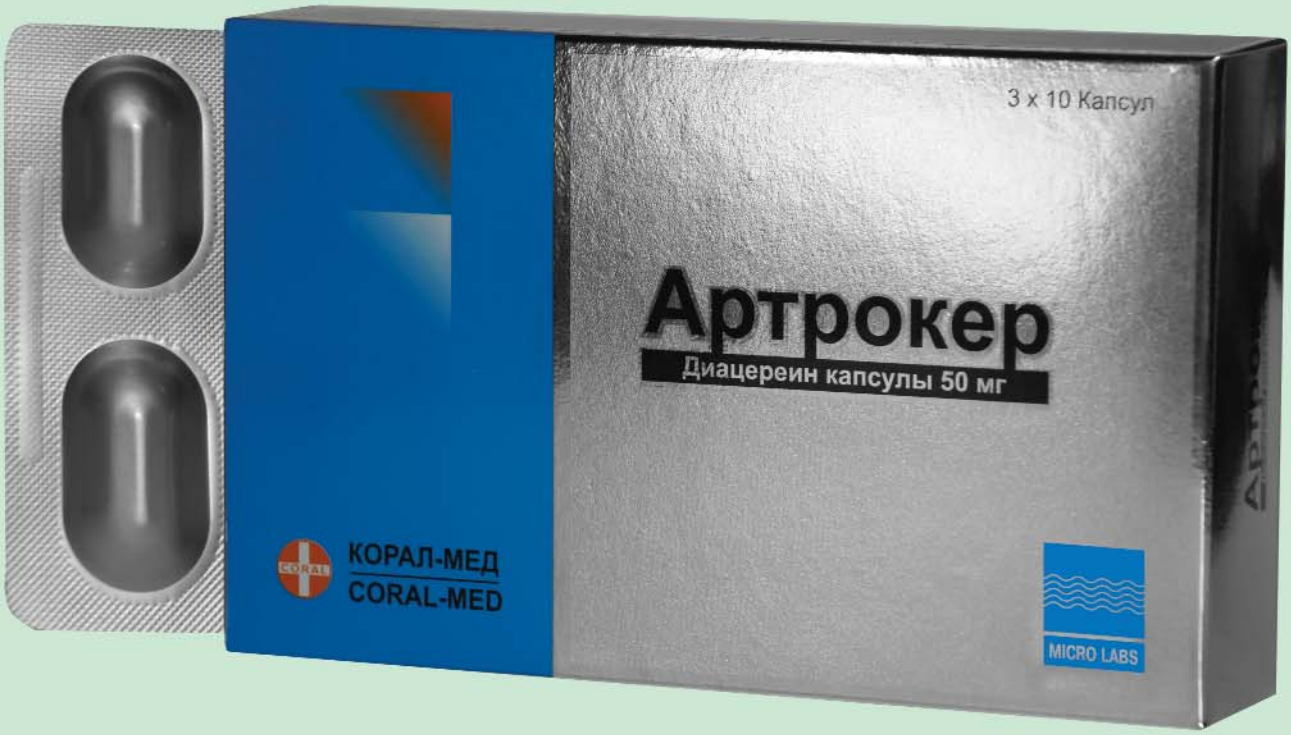
Эффект последействия диацереина был подтвержден и при сравнении его с пироксикамом (20 мг). Пациенты получали лечение в течение 16 нед, а затем 2 мес находились под наблюдением без терапии. Оказалось, что в конце исследования среди принимавших диацереин было вдвое больше пациентов с хорошими результатами лечения, чем среди леченных пироксикамом, – 78 и 43% соответственно [34].

Структурно-модифицирующее действие диацереина подтверждено в исследовании ECHODIAH, проведенном у 507 пациентов с первичным коксартрозом, получавших диацереин в течение 3 лет [35]. Рентгенографию суставов проводили при включении в исследование, а затем ежегодно для оценки ширины суставной щели. К концу 3-го года терапии 49% леченных диацереином и 45% получавших плацебо прекратили лечение, в том числе из-за побочных явлений – 25 и 12% соответственно, из-за недостаточности эффекта – 7 и 14%. У 269 пациентов выполнены три контрольные рентгенограммы. У пациентов, принимавших диацереин, прогрессирование сужения суставной щели не менее чем на 0,5 мм отмечалось реже и проявлялось в более поздние сроки. В группе плацебо прогрессирование сужения суставной щели было стабильным: в 1-й год – 0,18 мм, во 2-й год – 0,14 мм, в 3-й год – 0,13 мм. Необходимость в тотальном протезировании тазобедренного сустава возникла у 14,5% леченных диацереином и у 19,8% получавших плацебо.

АРТРОКЕР - *новое слово* В РЕВМАТОЛОГИИ

при АРТРОЗАХ

- Ингибирует **ИНТЕРЛЕЙКИН-1**
- Безопасен при длительном приеме



Рег.номер: ЛСР-007748/09

Рекомендации **EULAR** (2003, 2008)

Эксклюзивный поставщик:

КОРАЛ-МЕД
CORAL-MED

Российская Федерация, 119571,
г. Москва, ул. 26-ти Бакинских
комиссаров, дом 9, офис 62.
Телефон: (495) 935-76-65.
Факс: (495) 434-32-04.

В исследование [36] вошли 168 пациентов с первичным гонартрозом с выраженностью боли по ВАШ >40 мм, длившейся не менее 15 дней до включения в исследование (см. рисунок). Завершили 3-месячный курс лечения 152 пациента: у получавших диацереин отмечено уменьшение боли на 21,6 мм, у получавших плацебо – на 9,3 мм. Через 3 мес без терапии этот показатель составил 22,5 и 9,3 мм соответственно, что свидетельствует о сохранении эффекта препарата в эти сроки.

Среди нежелательных явлений при приеме диацереина наблюдались частый жидкий стул и гастралгии, более темная окраска мочи. У большей части больных эти явления самостоятельно нивелировались по мере продолжения лечения.

В нашей стране зарегистрирован препарат Артрокер, применение которого в реальной клинической практике расширит возможности терапии ОА различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculo-sceletal conditions. Bull WHO 2003;81:646–56.
2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of theprevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the US. Arthr Rheum 2007;58:26–35.
3. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Науч-практич ревматол 2008;4:4–13.
4. Duncan R., Peat G., Thomas E. et al. Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? Ann Rheum Dis 2007;66:86–91.
5. Amin S., Niu J., Guermazi A. et al. Cigarette smoking and risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:18–22.
6. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthr Rheum 2001;44:1237–47.
7. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. Curr Rheum Rep 2001;3:524–34.
8. Franchimont N., Lambert C., Huynen P. et al. IL-6 receptor shedding is enhanced by IL-1b and TNFa and is partially mediated by TNFa-converting enzyme in osteoblast-like cells. Arthr Rheum 2005;52:84–93.
9. Lotz M. Cytokines in cartilage injury and repair. Clin Orthop 2001;391:108–15.
10. Tahiri K., Korwin-Zmijowska C., Richette P. et al. Natural chondroitin sulphates increase aggregation of proteoglycan complexes and decrease adamats-5 expression in interleukin-1b-treated chondrocytes. Ann Rheum Dis 2008;67:696–702.
11. El Hajaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P. et al. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. J Rheumat 2003;30:2444–51.
12. Valdes A.M., Spector T.D. The genetic epidemiology of osteoarthritis. Curr Opin Rheumat 2010;22:139–43.
13. Stern A.G., de Carvalho M.R., Buck G.A. et al. Association of erosive hand osteoarthrosis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta. Osteoarthr Cartil 2003;11:394–402.
14. Solovieva S., Kamarainen O.P., Hirvonen A. et al. Association between interleukin 1 gene cluster polymorphisms and bilateral distal interphalangeal osteoartritis. J Rheum 2009;36:1977–86.
15. Smith A.J., Keen L.J., Billingham M.J. et al. Extended haplotipes and linkage disequilibrium in the IL-1R1-IR1A-IL1B-IL1RN gene cluster: association with knee osteoarthritis. Gen Immun 2004;5:451–60.
16. Mastbergen S.C., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglicans are differently regulated by nitric oxyde and prostaglandin E2. Ann Rheum Dis 2008;67:52–8.
17. Ren K., Torres R. Role of IL-1 beta during pain and inflammation. Brain Res Rev 2009;60:57–64.
18. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to IL-1b inhibition. N Engl J Med 2006;355:581–92.
19. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J. et al. Efficacy and safety of rilonacept (IL-1T rap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. Arthr Rheum 2008;58:2443–52.
20. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kü mmerle-Deschner J.B. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009;360:2416–25.
21. Martin G., Bogdanovicz P., Domagala F. et al. Rhein inhibits IL-1b-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. Inflammation 2003;27:233–46.
22. Mendes A.F., Caramona M.M., de Carvalho A.P. et al. Diacerhein and Rhein prevent IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B alfa. Pharmacol Toxicol 2002;91:22–8.
23. Lovanovic D.V., Mineau F., Notoya K. et al. Nitric oxide induced cell death in human osteoarthritis synoviocytes is mediated by tyrosine kinase activation and hydrogen peroxide and/or superoxide formation. J Rheumat 2002;29:2165–75.
24. Pelletier J.P., Mineau F., Boileau C. et al. Diacerhein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. Clin Exp Rheumat 2003;21:171–7.
25. Mengshol L.A.,Vincenti M.P., Coon C. et al. Interleukin 1 induction of collagenase 3 gen expressions in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor-kappa B: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. Arthr Rheum 2000;43:801–11.
26. Dozin B., Malpeli M., Camardella L. et al. Response of young, aged and human osteoarthritis articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects. Matrix Biol 2002;21:449–59.
27. Frude Saleh T.S., Batista Calixto J., Santos Mederios Y. Effects of anty-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. Peptides 1999;20:949–56.
28. Raimondi L., Banchelli Soldaini G., Buffoni F. Rhein and derivates. In vitro studies on the their capacity to inhibit certain proteases. Pharm Res Comm 1982;14:103–12.
29. Schungen R.N., Gianetti B.M., van der Leur E. et al. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells. Arzneim Forsch Drug Res 1988;38:744–48.
30. Tamura T., Shirai T., Rosaka N. et al. Pharmacological studies of Diacerhein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorbtion. Eur J Pharm 2002;448:81–7.
31. Pelletier J.P., Yaron M., Haraoni B. et al. Efficacy and safety of Diacerhein in osteoarthritis of the knee. Arthr Rheum 2000;43:2339–48.
32. Nguyen M., Dougados M., Berdah L. et al. Diacerhein in the treatment of hip osteoarthritis. Arthr Rheum 1994;37:529–36.
33. Lequesne M., Berdah L., Gurentes I. Efficacy and tolerability of Diacerhein in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Rev Pract 1998;48(Suppl.17):S31–5.
34. Louthrenoo W., Nilganuwong S., Aksaranugraha S. et al. Efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. Abstr APLAR 2004, Korea, P 185.
35. Dougades M., Nguen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2001;44:2539–47.
36. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. Arthr Rheum 2007;56:4055–64.