ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений

Р.М. Балабанова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

В последние годы в патогенезе остеоартроза большая роль отводится иммунным нарушениям, в частности роли провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 – ИЛ 1, фактор некроза опухоли α – ФНО α), которые активируют катаболические процессы не только в хрящевой ткани, но и в субхондральной кости и других структурах сустава. В определенной степени снижают активность цитокинов нестероидные противовоспалительные препараты, медленно действующие симптоматические препараты (хондроитина и глюкозамина сульфат), а также диацереин, непосредственно блокирующий ИЛ 1 и опосредованно – ФНО α.

Ключевые слова: *остеоартроз, воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты, диацереин.*
Контакты: *Римма Михайловна Балабанова* ***balabanova@ irramn.ru***

Role of immune inflammation in the pathogenesis of osteoarthrosis and possibilities of correction of immune impairments

R.M. Balabanova

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

A great role in the pathogenesis of osteoarthrosis has been recently assigned to immune impairments, particularly to the involvement of proinflammatory cytokines (interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor-α (TNF-α)) that activate catabolic processes not only in cartilage tissue, but also in the subchodral bone and other articular structures. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, symptomatic slow-acting agents (chondroitin and glucosamine sulfate), as well as diacerein that blocks IL-1 directly and TNF-α indirectly, reduce the activity of cytokines to some extent.

Key words: *osteoarthrosis, inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diacerein.*
Contact: *Rimma Mikhailovna Balabanova* ***balabanova@irramn.ru***

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, особенно у лиц старшей возрастной группы. По данным официальной статистики Минздравсоцразвития РФ, за 10 лет (2000–2010 гг.) число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза – с 1587,4 до 3700,0 тыс. В 2010 г. среди всех зарегистрированных больных с болезнями костно-мышечной системы на долю больных ОА приходилось 23%, что значительно превышает число пациентов с воспалительными заболеваниям суставов.

Длительное время ОА рассматривали как заболевание, связанное со старением и дегенерацией хрящевой ткани, не способной к регенерации. Видимо, этими устаревшими представлениями объясняется то, что при обращении к врачам первичного звена пациенты в ответ на свои жалобы получают однотипный ответ: «Это – возрастные изменения». Отсюда следует, что избавить пожилого пациента от боли, замедлить прогрессирование болезни и улучшить качество жизни невозможно.

В последние годы представления о патогенезе ОА и методах его терапии существенно изменились. Что же такое ОА в современном понимании? По-прежнему ведущим признаком патологического процесса является деструкция суставного хряща с последующей его потерей вплоть до обнажения суставной поверхности. Процесс не ограничивается только патологией хряща, в него вовлекаются и другие структуры сустава – синовиальная оболочка, субхондральная кость, связочный аппарат, капсула сустава, околосуставные мышцы. При ОА преимущественно поражаются нагрузочные диартрозные суставы – коленные, тазобедренные, голеностопные, однако и суставы кистей и стоп (преимущественно дистальные) вовлечены в патологический процесс.

Почему же страдают нагрузочные суставы? Суставной хрящ состоит из матрикса, основой которого являются протеогликаны и коллаген, и хондроцитов. Концентрация протеогликанов в хряще способствует распределению нагрузки на хрящ и обеспечивает восстановление структурных взаимоотношений в хрящевой ткани после прекращения нагрузки. Потеря протеогликанов приводит к снижению сопротивляемости матрикса нагрузке и истончению поверхностных слоев хряща, а при длительном действии этого фактора – к разволокнению пластинки, образованию трещин вплоть до полного исчезновения хряща.

Какие же факторы, помимо чрезмерной нагрузки, влияют на прогрессирование ОА? Это возраст старше 45 лет, женский пол, наследственность, постменопауза, предшествующая травма, различные сопутствующие заболевания.

Ряд факторов, отрицательно влияющих на хрящ, могут быть устранены самим пациентом. Среди них снижение массы тела, повышение физической нагрузки, уменьшение нагрузки на проблемные суставы, дозированное поднятие тяжестей. Большое значение имеют школы для больных ОА.

Как уже указывалось, основные изменения при ОА развиваются в хрящевой ткани, что обусловлено нарушением в ней анаболических и катаболических процессов. Но если в хряще отсутствуют нервные клетки и кровеносные сосуды, то как объяснить причину болевых ощущений? Все больше дан-

ных литературы свидетельствует о том, что процесс начинается под влиянием хронического воспаления в субхондральной кости, синовиальной оболочке и связочном аппарате. Воспаление в этих структурах приводит к развитию синовита, остита, энтезита, в итоге формируются остеофиты и деструкция суставной поверхности. Исследования последних лет свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов ИЛ 1β, ФНО α в патогенезе ОА и иммунном характере воспаления. Оба цитокина в повышенных количествах выявлены в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще у больных ОА [1]. В хондроцитах эти цитокины повышают синтез протеаз, особенно металлопротеаз, снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. ИЛ 1β стимулирует выработку и других провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, 8). В эксперименте применение антител к ИЛ 1 предупреждало хрящевую и костную деструкцию, а антител к ФНО α уменьшало выраженность синовита. В процессах воспаления при ОА участвуют и другие медиаторы, в частности простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты.

Таким образом, в патогенезе ОА задействован широкий круг медиаторов воспаления, которые оказывают влияние не только на хрящ, но и на синовиальную оболочку, субхондральную кость, связочный аппарат, приводя к развитию синовита, периостита, тендинита. В последние годы большое внимание уделяется нарушению минерализации субхондральной кости при ОА. Следствием этих процессов являются болевой синдром, нарушение функции суставов, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и необходимости эндопротезирования пораженного сустава.

Лечение ОА остается сложной проблемой и основано на комплексном индивидуальном выборе тактики терапии с учетом локализации и распространенности процесса, выраженности клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия сопутствующих заболеваний.

Основная цель лечения ОА – уменьшение или купирование боли, улучшение функции сустава и качества жизни пациентов. Это достигается в первую очередь назначением быстродействующих симптоматических препаратов, в частности парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако при длительном лечении или приеме высоких суточных доз парацетамол вызывает гепато- и нефротоксичность. НПВП, оказывающие анальгетическое и особенно противовоспалительное действие, широко применяются в ревматологии. При выборе НПВП у пожилых больных ОА, а их большинство, необходимо учитывать особенности фармакодинамики препарата, его совместимость с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, риск возникновения нежелательных явлений, а также влияние на хрящ. Безопасность НПВП обычно связывают с ингибицией активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1. Противовоспалительный эффект обеспечивается подавлением активности ЦОГ 2. Среди селективных в отношении ЦОГ 2 НПВП для купирования боли и воспаления при ОА используют нимулид (нимесулид), имеющий определенные преимущества. Препарат относится к группе сульфонанилидов и в отличие от кислотных производных имеет близкую к нейтральной pH (6,5), что в определенной степени объясняет низкий риск развития желудочно-кишечных осложнений [2]. Другим важным свойством нимесулида является его способность подавлять высвобождение гистамина тучными клетками, т. е. препарат можно применять у пациентов с аллергическими реакциями на другие НПВП, а также у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Нимесулид относят к хондропротективным препаратам, так как на фоне его приема отмечено снижение уровня металлопротеиназ 1, 3, 8, играющих важную роль в деградации коллагена II типа. Препарат также обладает антиоксидантными свойствами [3]. Относительно благоприятное действие нимесулида на состояние сердечно-сосудистой системы показано в работе финских авторов [4]: относительный риск развития инфаркта миокарда составил 1,69. Гепатотоксичные реакции (суммарно) при приеме нимесулида выявлены в 35,3 случая на 100 тыс. пациентов/лет, диклофенака – в 39,2, ибупрофена – в 44,6 [5]. Таким образом, широкий спектр действия нимесулида на процессы воспаления, отсутствие отрицательного влияния на хрящ позволяют использовать его в комплексной терапии ОА. Усилить действие нимесулида помогает применение локальных форм препарата (нимулид гель), при этом не повышается концентрация действующего вещества в крови и, следовательно, снижается риск развития нежелательных реакций.

Однако длительный прием НПВП чреват развитием осложнений со стороны различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и др., поэтому основной группой препаратов для лечения ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, которые в определенной степени уменьшают выраженность боли и обладают хондропротективными свойствами. Наиболее изучено действие хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина сульфата (ГС) [6], которые являются естественными компонентами межклеточного вещества в хряще.

ХС – глюкозаминогликан, главный компонент внеклеточного матрикса не только хряща, кости, связок, сухожилий сустава, но и других тканей – сосудистой стенки, кожи. В качестве лечебных препаратов используют два типа ХС – хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат.

Глюкозамин – аминомоносахарид, существующий в виде трех солей: гидрохлорида, сульфата и N-ацетил-глюкозамина. Он входит в структуру молекул глюкозаминогликанов, гепарана и кератина сульфата, гиалуронана, клеточных мембран. Глюкозамина сульфат используется хондроцитами для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты.

Оба препарата оказывают анаболическое действие на структуру хряща, стимулируя синтез протеогликанов. Их антикатаболические свойства проявляются ингибицией активности катаболических ферментов (стромелизина, эластазы, аггреканазы, коллагеназы и др.). Противовоспалительный эффект ХС обусловлен подавлением стимулированного ИЛ 1 синтеза простагландинов, а ГС снижает уровень ИЛ 1 в синовиальной жидкости, ингибирует синтез оксида азота, препятствует образованию супероксидных радикалов. В многочисленных клинических исследованиях, посвященных применению ХС и ГС, показано, что они оказывают не только обезболивающее и противовоспалительное, но и структурно-модифицирующее действие: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования суставов [7]. Созданы комбинирован-

ные препараты, в состав которых входят ХС и ГС, что потенцирует их действие. В нашей стране одним из первых комбинированных хондропротекторов был кондронова, продемонстрировавший хорошую переносимость даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистой патологией, гастродуоденопатией, заболеваниями печени и почек), а также с непереносимостью стандартных НПВП [8].

Исследования на генетическом и молекулярном уровне способствовали более глубокому пониманию последовательных процессов, характеризующих патогенез ОА. Благодаря этому намечены основные точки приложения патогенетической терапии, направленой на основные медиаторы воспаления.

Любое нарушение гомеостаза активирует в организме человека систему защиты, в первую очередь клетки моноцит-макрофагальной системы, передающие сигнал Т- и В-лимфоцитам с последующей гиперпродукцией ими провоспалительных цитокинов ФНО α, ИЛ 1, 6 и др., избыточная продукция которых способствует деградации хряща и нарушает процессы ремоделирования субхондральной кости [9].

В последние годы особое внимание привлечено к ИЛ 1, играющему важную роль в патогенезе ОА. При этом заболевании хондроциты экспрессируют рецепторы к ИЛ 1, что повышает их чувствительность к данному цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты – матриксные протеазы (МП), являющиеся агрессивными факторами деградации коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия ЦОГ 2, индуцирующей синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления.

ИЛ 1 влияет на плазминоген, способствуя превращению его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие ИЛ 1 проявляется в стимулировании выработки хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, способного повреждать внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ 1 (ИЛ 1ар), сам активирует ИЛ 1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ 1β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что снижает интенсивность формирования костной ткани. Уменьшение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 1, на катаболизм хряща, субхондральной кости, что делает его мишенью терапии при ОА [10].

Ингибирующее действие на выработку и активность ИЛ 1 оказывает артрокер (диацереин), являющийся ацетилированной формой реина. Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит–реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью связывается с белками плазмы (>90%), выводится из организма преимущественно почками: 20% – в неизмененном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в виде сульфатированной формы. Рекомендуется прием 50 мг диацереина 2 раза в день во время еды, что повышает его абсорбцию. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина – 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие артрокера и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ 1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ 1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ 1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая экспрессию NFκB-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО α, ИЛ 1, 6, оксида азота и МП, способствующих усиленному разрушению компонетов хрящевого матрикса. Реин блокирует и «восходящий» путь сигналинга киназ – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется в повышении экспрессии тканевых факторов роста (ТФР): ТФР 1β и ТФР 2β, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что приводит к восстановлению структуры хряща. Установлено также, что артрокер увеличивает синтез гиалуроната синовиальными клетками.

Представляет интерес влияние диацереина на состояние минеральной плотности костной ткани, изученное на модели овариоэктомированных крыс, у которых он снижал уровень щелочной фосфатазы и гидрооксипролина мочи [11]. Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессирования ОА уделяется большое внимание [12]. Проведено большое число исследований, подтвердивших клиническую эффективность диацереина.

Важным преимуществом препарата является наличие эффекта последействия, что показано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании K. Pavelka и соавт. [13], в которое вошли 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза и выраженностью боли по ВАШ >40 мм (при условии, что она имела место не менее 15 дней за предшествующий месяц без приема НПВП). Завершили 3-месячный курс лечения 152 пациента, которые еще 3 мес находились под наблюдением. Ко 2-му месяцу лечения получен выраженный анальгетический эффект, остававшийся стабильным и после прекращения терапии. К концу курса лечения (3 мес) зафиксировано снижение боли на 21,6 мм при использовании диацереина и на 9,4 мм при применении плацебо, а через 6 мес – на 22,5 и 9,3 мм соответственно. Что касается безопасности диацереина, то среди нежелательных явлений отмечены частый жидкий стул, диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения приема препарата и не имели клинического значения. У небольшого числа пациентов наблюдалось изменение окраски мочи. Не зарегистрировано изменения лабораторных показателей, характеризующих функцию почек и печени.

B. Rintelen и соавт. [14] провели систематический метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) из 23 исследований, найденных в различных базах данных, посвященных оценке симптом-модифицирующего действия диацереина. Данные исследований свидетельствуют о том, что препарат значимо улучшает симпто-

ПЕРВЫЙ
селективный
НПВП в России
(с 1995 года).

НИМУЛИД

Рег. номер: П N011525/02

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
(ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ)

Рег.номер в МЗ РФ П № 011525/04

Патент США
5.716.609, 1998

Патенты России
№2157689 и
№2141845,
приоритет от
24.07.1996 г.

http://nimulid.ru

на 50% больше

Регистрационный номер: П № 013982/01

КОНДРОнова®

ПИТАНИЕ СУСТАВОВ

Первый комбинированный хондропротектор в России с глюкозамина сульфатом

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
(ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ)

Рег.номер: ЛСР-007748/09

Активное вещество (диацереин)
получено из сока *Aloe Vera*

АРТРОКЕР®

действует
на причину боли

ПРИ АРТРОЗАХ

Ингибирует **ИНТЕРЛЕЙКИН-1**

Безопасен при длительном приеме

Рекомендован **EULAR** (в 2003 и 2008 гг.)

мы болезни по сравнению с плацебо, оказывает практически такое же, как НПВП действие, но в отличие от них имеет выраженное последействие и не вызывает тяжелых побочных явлений.

Метаанализ РКИ, посвященных эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных с гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило плацебо, в 12 – НПВП, провели B.F. Leeb и B. Rintelen [15]. К концу лечения диацереином снижение выраженности боли оказалось более значимым, чем при терапии НПВП, как и у пациентов, не получавших терапию (по таким показателям, как оценка боли, физическое функционирование, значительно меньший прием анальгетиков «по требованию»). Количество побочных явлений при лечении диацереином и НПВП было сходным, но при использовании последних побочные явления были более тяжелыми.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с первичным коксартрозом [16]. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже выявляли рентгенологическое прогрессирование у больных, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3 соответственно; p=0,007). Медленнее была скорость прогрессирования в течение 3-летнего приема препарата: в среднем 0,18±0,25 мм в год против 0,23±0,23 мм в год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. Необходимость в эндопротезировании тазобедренных суставов в период лечения и через 3 мес после его завершения возникла у 14,5% больных основной группы и у 19,8% группы плацебо.

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного противовоспалительного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and inerleukin-6 in cartilage proteoglican metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. Arthr Rheum 1995;38:164–72.
2. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug safety 2004;27:411–20.
3. Kulich W., Fagerer N., Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutatione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. Curr Med Res Opin 2007;23(8):1981–6.
4. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart 2006;27:1657–63.
5. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxity associated with nimesulide and other NSAIDs. Br Med J 2003;327:18–22.
6. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. Consilium medicum 2009;11:100–4.
7. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469–75.
8. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Бернштейн И.Л. и др. Практический опыт применения препаратов нимулид и кондронова окружными специалистами и врачами-ревматологами г. Москвы. Науч практич ревматол 2005;4:58–60.
9. Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF-α system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. J Rheumat 1998;25:753–62.
10. Pelletier J.P., Mineau F., Boileau C. et al. Diacerhein reduce 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.
11. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Артродарин – новый препарат патогенетической терапии остеоартроза. Науч практич ревматол 2009;2:49–53.
12. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. Науч практич ревматол 2011;1:50–7.
13. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee : a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primery end points at two months after the end of a three-month treatment period. Arthr Rheum 2007;56:4055–64.
14. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. Arch Intern Med 2006;166:1899–906.
15. Leeb B.F., Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis.Osteoarth Cartilage 2005; 13(Suppl. A):S68.
16. Dougades M., Nguen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-etar placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2001;44:2539–47.