

Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, Т.М. Тарасенко, А.С. Крилова

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

На сьогодні встановлено нові механізми розвитку остеоартрозу (ОА), які обґрунтовують механізм дії та безпеку як протизапальних, так і структурно-модифікуючих препаратів. Серед протизапальних препаратів препаратом вибору можна вважати німесулід, враховуючи його не-ЦОГ-залежний ефект. У представлених даних показано, що найбільш адекватним препаратом (який має як протизапальний, так і структурно-модифікуючий ефект) можна вважати хондроїтин сульфат-4 та -6, з метою вивчення дії якого проведена найбільша кількість досліджень з доказовою базою. В окремих дослідженнях показана плейотропна дія хондроїтин сульфату-4 та -6, що надзвичайно важливо у пацієнтів із ОА, у яких досить часто наявна супутня патологія. У дослідженні із застосуванням найбільш інформативного методу, яким є магнітно-резонансна терапія, підтверджено сповільнення втрати хряща через 6 і 12 міс та зменшення розмірів пошкодження кісткової тканини через 12 міс. Доведене сповільнення втрати хрящової тканини і кістки має важливе значення у прогресуванні ОА, оскільки ці механізми є спільними в розвитку пошкодження обох тканин. Тому при виборі препаратів для терапії ОА необхідно керуватися їх впливом на механізми розвитку ОА та їх безпекою.

Ключові слова: остеоартроз, протизапальний ефект, структурно-модифікуючий ефект, хондроїтин сульфат, німесулід.

Остеоартроз (ОА) — найчастіше захворювання суглобів у багатьох популяціях земної кулі, яке зазвичай маніфестує у осіб віком старше 40 років. Велике епідеміологічне дослідження у США виявило рентгенографічні ознаки ОА, принаймні, однієї суглобової групи в 1/3 дорослих віком 25–75 років, а розповсюдженість його підвищувалася з віком. Так, серед осіб віком 65 років захворювання діагностували у 50% випадків, а старше 75 років — у 80%. За оцінками епідеміологів встановлений лікарями діагноз ОА мають понад 20 млн дорослих США. Діагноз ОА раніше обґрунтовували лише рентгенологічними критеріями. Частота болю в колінних суглобах за наявності рентгенологічного ОА, за даними різних досліджень, становила від 40 до 80%, а підвищення частоти болю спостерігалось у осіб віком ≥ 50 років (Zhang W., 2010).

ОА — гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідками. До патологічних проявів ОА належать пошкодження суглобового хряща, ураження субхондральної кістки, запальні процеси в синовіальній оболонці, ураження зв'язок та капсули суглоба, ураження м'язів.

Важливими факторами ризику розвитку ОА вважають генетичну схильність, а саме — порушення синтезу колагену II типу та зміни гена колагену II типу, статеві відмінності (вплив естрогенів), вікові, расові відмінності, ожиріння, щільність кісткової тканини, нестабільність суглобів, травми.

Крім того, на сьогодні важливе значення у прогнозуванні ОА має рівень С-реактивного білка. Так, високий рівень С-реактивного білка, незважаючи на низький рівень запального процесу, асоціюється з тяжким перебігом ОА навіть при нетривалому терміні захворювання. Тому необхідно проводити моніторинг С-реактивного білка як показника перебігу ОА (Sturmer T. et al., 2004).

Слід відзначити, що колаген II типу — найбільш характерний головний структурний компонент матриксу хряща. Екскреція

метаболіту колагену II типу (С-телопептиду колагену II типу) з сечею є важливим маркером деградації хряща. С-телопептид колагену II типу є раннім, специфічним і чутливим критерієм розвитку ОА. Екскреція С-телопептиду колагену II типу з сечею залежить від: віку, статі, менопаузи, маси тіла (Mouritzen U. et al., 2003).

Максимальна екскреція С-телопептиду колагену II типу спостерігається у віці 20–25 років, а мінімальна — у віці 40–45 років незалежно від статі. У жінок у віці 50–55 років рівень екскреції С-телопептиду колагену II типу вищий вдвічі ніж у 40–45 років. У чоловіків підвищення екскреції С-телопептиду колагену II типу спостерігається після 55 років, а потім і у чоловіків, і у жінок підвищення — аналогічне. Екскреція рівня С-телопептиду колагену II типу корелює зі збільшенням маси тіла (Mouritzen U. et al., 2003). Тому, визначення екскреції С-телопептиду колагену II типу має велике значення у діагностиці, прогресуванні ОА та в контролі ефективності лікування.

ОА — патологія з досить складним патогенезом, за участю різних медіаторів,

що призводять до імунних порушень з розвитком запалення та деструкції хрящової тканини.

З кожним роком розширюються уявлення про патогенез ОА.

Важливе значення у розвитку ОА належить механічним факторам. Так, при ідіопатичному ОА навіть незначні фізичні навантаження можуть призводити до розвитку ОА, а при вторинному ОА — лише значні фізичні навантаження спричиняють його розвиток.

Значення механічних факторів та запуск інших факторів та медіаторів у розвитку ОА представлені на рис. 1.

На сьогодні у розвитку ОА надається велике значення цитокінам.

На рис. 2 показана роль IL-1 β у патогенезі ОА.

Відзначаються особливості механізмів розвитку ОА у пацієнтів з ожирінням (Richette P., Funk-Brentano T., 2010). Недавні спостереження показали зв'язок між ожирінням та розвитком ОА через системне запалення. Встановлено, що підвищення індексу маси тіла >27 кг/м² підви-

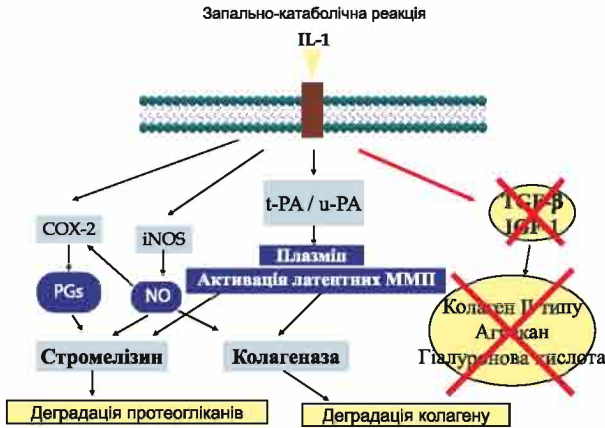
Рис. 1

Патолофізіологічна схема ОА



Патогенез ОА. Тут і далі: IL — інтерлейкін; TNF — фактор некрозу пухлини; PGE₂ — простагландин E₂

Рис. 2



Роль IL-1 у розвитку ОА. Тут і далі: COX (ЦОГ) — циклооксигеназа; MMP — матриксна металопротеаза; TGF — трансформуючий фактор росту; IGF — інсуліноподібний фактор росту

щудь ризик ОА на 15%. Крім того, стало відомо, що жирова тканина, як ендокринний орган, синтезує різноманітні прозапальні медіатори та адипокіни (зокрема лептин), які призводять до пошкодження хряща у пацієнтів із ожирінням.

Збільшення маси жирової тканини призводить до акумуляції клітин запалення та особливо — макрофагів, які секретують прозапальні цитокіни, такі як — IL-6, TNF-α і сироватковий амیلлід А.

Встановлено також зв'язок між підвищенням рівня лептину, IL-6, конституцією та коксартрозом у людей похилого віку (рис. 3).

Відзначимо, що IL-6, який переважно синтезується у жировій тканині у пацієнтів із ожирінням, також може продукуватися жировою тканиною надколінника та підколінника всередині суглоба (Richette P., Funk-Brentano T., 2010). На сьогодні встановлено взаємозв'язок змін у кістковій тканині та деградації хряща, також встановлено зв'язок мікротравм субхондральної кістки з пошкодженням хряща (Richette P., Funk-Brentano T., 2010).

T. Saito та співавтори (2010) встановили центральну роль фактора, індукуючого гіпоксію (HIF-2α) у патогенезі ОА, який накопичується внаслідок різноманітних стресів, запалення, біомеханічного пошкодження, що призводить до гіпертрофії хондроцитів. Підвищення HIF-2α призводить до збільшення протеаз, які зумовлюють деградацію хряща, в той час як дефіцит HIF-2α захищає хрящ від деградації та утворення остеофітів.

На ранніх стадіях ОА гіпертрофія хондроцитів є ключовим фактором його прогресування.

Гіпертрофія хондроцитів пов'язана з мітоген-активованою протеїнкіназою, яка модулюється ERK1/2 і p38 (Richette P., Funk-Brentano T., 2010) (рис. 4).

У результаті механічної компресії остеобластів субхондральної кістки підвищується продукція IL-6 та знижується рівень остеопротегерину.

Зниження співвідношення остеопротегерину/RANKL (ліганд рецепторів активаторів нуклеарного фактора (NF-κB) призводить як до пошкодження кістки, так і хряща.

Ін'єкції остеопротегерину інтраартикулярно та інтраперитонеально запобігають деградації хряща (Richette P., Funk-Brentano T., 2010).

Kwan Tat та співавтори (2009) показали, що хондроцити також експресують остеопротегерин, RANK, RANKL. Дослідники встановили, що зниження співвідношення остеопротегерин/RANKL значно прискорює прогресування ОА.

Результати останніх досліджень свідчать, що між кістковою та хрящовою ткани-

нами існують спільні та залежні між собою механізми взаємодії.

Велике значення в пошкодженні субхондральної кістки має порушення WNT/бета-катенінового шляху, який зумовлює відновлення кісткової тканини (Richette P., Funk-Brentano T., 2010).

Недавні дослідження британських, китайських та японських вчених підтвердили генетичні аспекти ОА, а саме, що фактор генаросту і диференціації (GDF)-5 пов'язаний із ризиком розвитку ОА дрібних суглобів рук, колінних суглобів, ризиком переломів у жінок похилого віку, а також зі зростом пацієнтів (низький зріст) (Valdes A.M. et al., 2009).

В останні роки показана також провідна роль у патогенезі ОА супероксидних радикалів кисню, індукційної NO-синтази (iNOS), NF-κB.

Роль супероксидних радикалів кисню зображено на рис. 5.

Окрім супероксидних радикалів кисню в патогенезі ОА значна роль належить індукційній NO-синтазі.

На сьогодні відомо три ізоформи NO-синтази:

- нейронна NO-синтаза (nNOS), яка здійснює метаболічні процеси в нервовій тканині;
- ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), якій належить основна роль у вазодилатації;
- індукційна NO-синтаза (iNOS), якій притаманна значна роль у здійсненні фагоцитозу (рис. 6) та в запаленні.

Рис. 3

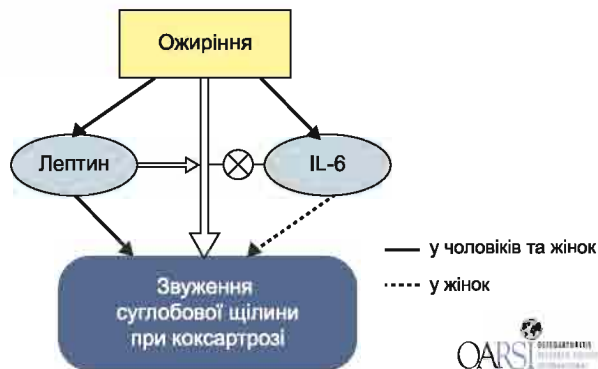
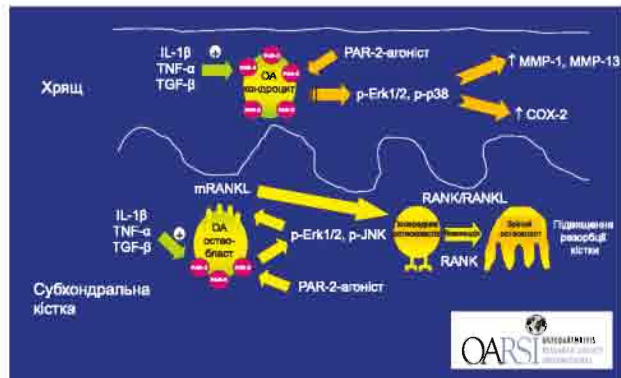


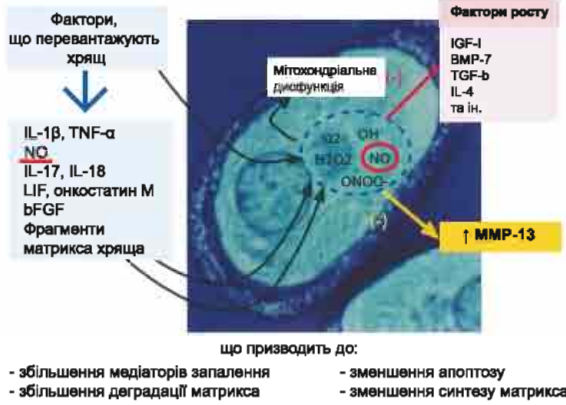
Схема ролі лептину та IL-6 при ожирінні та зв'язок їх зі звуженням суглобової щілини при коксартрозі (http://www.oarsi.org/slides/slides/pdfs/bf_005_leptin.pdf)

Рис. 4



Протеазактивований рецептор-2 (PAR-2) у тканинах людини при ОА (Boileau C. et al., 2007; Amiable N. et al., 2009)

Рис. 5



Механізм дії супероксидних радикалів кисню при OA (Abramson S.B., 2007). LIF — фактор, що пригнічує лейкомію

В останні роки встановлена **роль оксиду азоту (NO) в патогенезі OA** (Lotz M. 1999; Abramson S.B., et al., 2001; Abramson S.B., Amin A., 2002; Femor B. et al., 2007), а саме:

1. iNOS через NO може призводити безпосередньо до патологічних змін у суглобах.
2. У хондроцитах iNOS індукується цитокинами, особливо IL-1β та TNF-α, стимулюючи їх власну продукцію, що призводить до прогресуючої деструкції суглобового хряща.
3. Надмірна продукція NO в суглобі пригнічує матриксний синтез та викликає його руйнацію.
4. NO викликає пошкодження клітин внаслідок утворення пероксинітриду (ONOO⁻), а також апоптоз хондроцитів.
5. Застосування інгібіторів NOS в експериментальному артриті викликало зменшення запалення синовії, деструкції хряща та кістки.

Яким чином можна впливати на утворення супероксидних радикалів кисню, iNOS, ONOO⁻ та апоптоз хондроцитів?

Враховуючи суттєву роль нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у лікуванні пацієнтів із OA, а саме в усуненні болювого синдрому та запалення, особливо важливим є вибір НПЗП з урахуванням їх безпеки та впливу на хрящову тканину.

Враховуючи не-ЦОГ-залежні механізми дії німесулід, а саме: блокування супероксидних радикалів кисню, активності iNO-синтази і, відповідно, утворення NO та ONOO⁻, інгібіцію IL-6, які є ключовими медіаторами у процесі руйнування хряща та розвитку запального процесу, а також відміну апоптозу хондроцитів, блокування колагенази та стромеліазину, що приводить до зменшення деградації колагену II типу та протеогліканів, тобто **хондропротекторну дію німесулід, його можна вважати препаратом вибору при OA.**

Оскільки OA частіше діагностується у осіб похилого віку зі супутньою кардіоваскулярною патологією, то такі властивості німесулід, як активація синтезу інгібітора тканинного активатора плазміногену, блокування синтезу тромбоцитактивуючого фактора є надзвичайно важливими у запобіганні тромбоемболічним ускладненням (Rainsford K.D., 2006).

Третій важливий фактор у патогенезі OA — NF-κB (рис. 7) — один із провідних регуляторів процесу запалення в різних тканинах при різних патологіях. Він контролює експресію генів запалення, імунної відповіді та апоптозу. NF-κB міститься в цитоплазмі в неактивній формі, а під дією IL-1β, TNF-α відбувається активація супер-

оксидних радикалів і транслокація NF-κB в ядро. NF-κB змінює транслокацію понад 150 генів, що викликає запалення, апоптоз та аутоімунні захворювання.

Вивчення патогенезу OA має важливе значення в обґрунтованні вибору структурно-модифікуючої терапії.

В останні роки отримані важливі результати, які відображають механізми дії хондроїтин сульфату, зокрема хондроїтин сульфату (XC)-4 та XC-6.

Слід враховувати терапевтичну активність та переносимість хондроїтин сульфатів різної якості та походження (Volpi N., 2009).

Якість препарату, що містить хондроїтин сульфат, визначається:

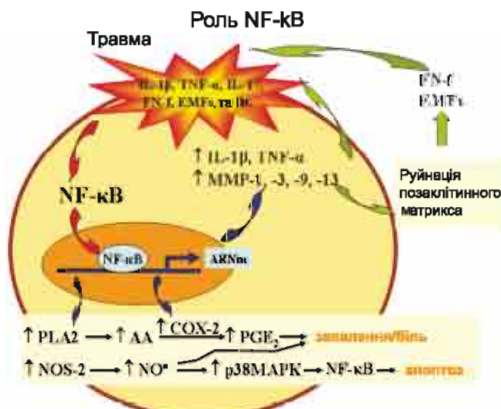
- кількістю сульфатованих та нессульфатованих хондроїтинів;
 - XC-4;
 - XC-6;
 - співвідношенням XC-4 і XC-6;
 - співвідношенням хондроїтин сульфату та домішок;
 - очисткою діючої речовини;
 - молекулярною масою та біодоступністю.
- XC-4 відіграє важливу роль у метаболізмі як хрящової, так і кісткової тканини, а його

Рис. 6



Функції iNO-синтази (Nathan C., Xie Q.W., 1994; MacMicking J.D. et al., 1995; MacMicking J.D. et al., 1997)

Рис. 7



Du Souich P, Garcia A.G., Vargas, Montell E. (2009) Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. J. Cell. Mol. Med., 13(8A): 1451-1463.

Роль NF-κB у патогенезі OA. Тут і далі: AA — арахідонова кислота; EMF — фрагменти матриксу хряща і фібронектин; FN — фібронектин; PLA₂ — фосфоліпаза A₂; ARNm — інформаційна РНК (Du Souich P. et al., 2009)

втрата має важливе значення у розвитку ОА. У відновленні ХС-4 важливу роль відіграє препарат ХС-4 та ХС-6. ХС-4 та ХС-6 (Структур) — єдиний хондроїтин сульфат пташиного походження визначається високим вмістом ХС-4 (72%), сульфатованістю (100%), низькою молекулярною масою (13 кДа), високим вмістом хондроїтин сульфату (99%) (тоді як у харчових добавках його кількість становить від 0–1 до 47% (Volpi N., 2009)), високою очищеною діючою речовиною, що визначає його високу біодоступність та високу безпеку.

У дослідженні N. Volpi (2009), результати якого наведено на рис. 8, показано, що ХС пташиного походження має найвище співвідношення ХС-4 і ХС-6 серед інших ХС, тобто ХС-4 перевищує за вмістом ХС-6 у 3–4 рази. Водночас у ХС акул'ячого походження це співвідношення становить усього 0,7, тобто вміст ХС-6 переважає над вмістом ХС-4. Слід відзначити, що в бичачому ХС співвідношення ХС-4 і ХС-6 становить 1,5–2 і вміст ХС-4 значно нижчий за ХС пташиного походження.

Отже, ХС пташиного походження відзначається найбільш високим вмістом ХС-4, який відіграє провідну роль у метаболізмі хрящової тканини при ОА.

На сьогодні встановлено важливі ланки механізму дії ХС (Henrotin Y., 2010), а саме:

1. Запобігання апоптозу хондроцитів через попередження активації р38 мітоген-активуючої протеїнкінази, що викликає каскад запалення.

2. Підвищення синтезу протеогліканів, зниження синтезу PGE₂, ММП; IL-1, -6, -8.

3. Модуляція протеолітичної активності внаслідок інгібування ММП — стромелізини та колагенази.

4. Протизапальний ефект, через інгібування різноманітних запальних факторів IL-1 β , NF- κ B, IL-6, ММП за рахунок пригнічення іНО-синтази, ЦОГ-2, PGE₂ (рис. 9).

5. Антиоксидантний (зменшення перекисидної окиснення білків, зменшення гідроксильних радикалів кисню і супероксидних аніонів).

6. Структурно-модифікуючий вплив на субхондральну кістку через регуляцію співвідношення остеопротегерину/RANKL на остеобластах.

Протизапальна активність хондроїтин сульфату клінічно проявляється значним зменшенням ознак синовіту у хворих із гонартрозом. Вплив ХС-4 та ХС-6 на NF- κ B доведено в експериментальних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Хондроїтин сульфат зменшує вираженість синовіту та вплив на хондроцити внаслідок зниження активації NF- κ B (Du Souich P. et al., 2008a).

Структурно-модифікуючі властивості хондроїтин сульфату підтверджені в багатьох дослідженнях (табл. 1).

У дослідженні STOPP виявлено мінімальне звуження суглобової щілини при гонартрозі через 2 роки (n=622) при застосуванні хондроїтин сульфату порівняно з плацебо (Kahan A. et al., 2009) (рис. 10).

На відміну від ХС-4 і ХС-6, структурно-модифікуючий ефект яких при гонартрозі підтверджено у 6 дослідженнях, структурно-модифікуючий ефект глюкозамін суль-

фату підтверджено лише у 2 дослідженнях через 1 рік і в 1 — через 3 роки (табл. 2).

Структурно-модифікуючий ефект діареїну показано лише при коксартрозі у 2 дослідженнях (табл. 3).

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого пілотного дослідження (Wildi L. et al., 2011) з використанням магнітно-резонансної терапії (МРТ) встановлено, що хондроїтин сульфат зменшує втрату хряща та пошкодження кісткової тканини у пацієнтів із гонартрозом. МРТ — дослідження, за допомогою якого найбільш точно оцінюють товщину та об'єм хряща, а також зміни в інших елементах суглоба — субхондральній кістці, меніску та синовіальній оболонці. Результати дослідження показали, що застосування ХС-4, ХС-6 у пацієнтів із гонартрозом зменшує (статистично достовірно) втрату хряща через 6 та 12 місяців терапії за даними МРТ (табл. 4).

Також встановлено, що хондроїтин сульфат значно зменшує (статистично достовірно) пошкодження кістки через 12 місяців терапії у пацієнтів із гонартрозом за даними МРТ (табл. 5).

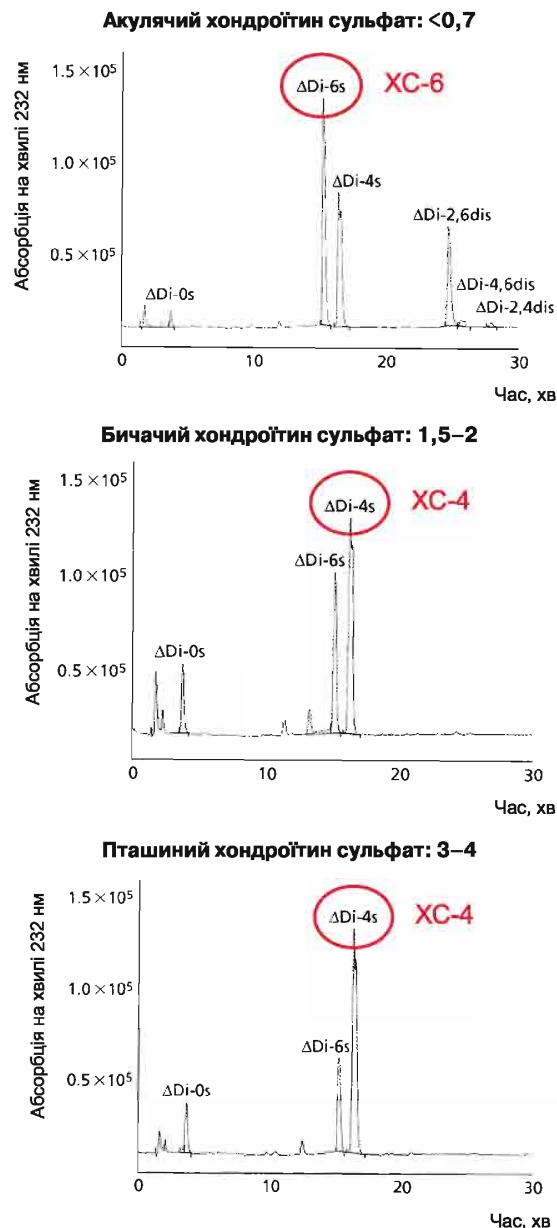
Чи може бути корисним застосування хондроїтин сульфату при інших захворюваннях, де NF- κ B та NO відіграють також ключову роль у патогенезі?

Надзвичайно важливим є дослідження впливу хондроїтин сульфату на гепатити, які відіграють центральну роль у метаболічних процесах.

Як видно з рис. 11, хондроїтин сульфат зменшує активацію NF- κ B та його вплив на гепатоцити.

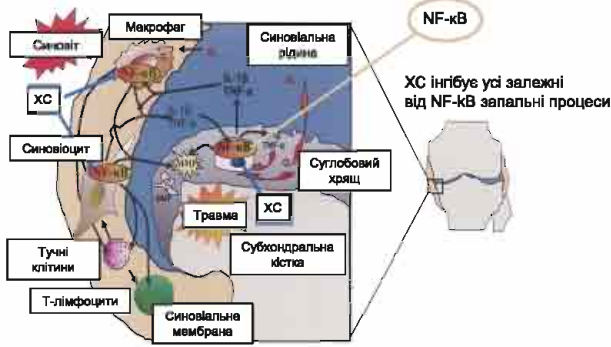
Прогресування атеросклеротичних бляшок у судинах цілком пов'язано зі ступенем активації NF- κ B (Hanout A., 2008). Вплив хондроїтин сульфату на атеросклероз із супутнім артритом *in vivo* показав, що

Рис. 8



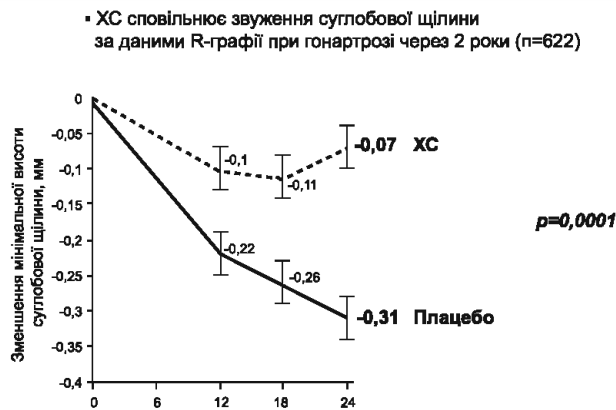
Співвідношення ХС-4 і ХС-6 у хондроїтин сульфатах різного походження (Volpi N., 2009)

Рис. 9



Протизапальна активність хондроїтин сульфату (XC) (Du Souich P., 2008a)

Рис. 10



Структурно-модифікуючі властивості хондроїтин сульфату (STOPP) (Kahan A. et al., 2009)

Таблиця 1 Структурно-модифікуюча дія хондроїтин сульфату

Автор, рік	Вид ОА	Підтвердження
Michel B.A., 2005	Гонартроз	+
Reichenbach S., 2007	Гонартроз, коксартроз	-
Hochberg M.C., 2008	Гонартроз	+
Kahan A., 2009	Гонартроз	+
Lee Y.H., 2010	Гонартроз	+
Hochberg M.C., 2010	Гонартроз	+
Wandel S., 2010	Гонартроз, коксартроз	-
Wildi L.M., 2011	Гонартроз	+

Таблиця 2 Структурно-модифікуюча дія глюкозаміну

Діюча речовина	Автор, рік	Вид ОА	Підтвердження
Глюкозамін сульфат	Reginster J.Y., 2001	Гонартроз	+
Глюкозамін сульфат	Pavelka K., 2002	Гонартроз	+
Глюкозамін сульфат	Rozendaal R.M., 2008	Коксартроз	-
Глюкозамін сульфат	Rozendaal R.M., 2009	Коксартроз	-
Глюкозамін хлорид	Sawitzke A.D., 2008	Гонартроз	-
Глюкозамін	Wandel S., 2010	Гонартроз, коксартроз	-
Глюкозамін сульфат	Lee Y.H., 2010	Гонартроз	- через 1 рік + через 3 роки

Таблиця 3 Структурно-модифікуюча дія діцерейну

Автор, рік	Вид ОА	Підтвердження
Dougados M., 2001	Коксартроз	+
Pham T., 2004	Гонартроз	-
Fidelix T.S., 2006	Гонартроз, коксартроз	- гонартроз + коксартроз

Таблиця 4 Загальна частка (%) втрати хряща на тлі лікування хондроїтин сульфатом порівняно з вихідним рівнем

Група хворих	6 міс	12 міс
Хондроїтин сульфат	-2,87 (p=0,03)	-3,71 (p=0,021)
Плацебо	-4,61	-6,12

Таблиця 5 Загальне пошкодження кістки за 3-бальною шкалою на тлі лікування хондроїтин сульфатом порівняно з початковим рівнем

Група хворих	6 міс	12 міс
Хондроїтин сульфат	0,13 (p=0,46)	-0,57 (p=0,06)
Плацебо	0,20	0,43

систему є підґрунтям для можливого його застосування при супутніх хворобі Альцгеймера та інсульті (Egea J. et al., 2010).

Крім того, встановлено, що при псоріазі 66% псоріатичних бляшок мають підвищену експресію NF-κB, наявна гіперекспресія NF-κB в ураженій псоріазом шкірі порівняно з нормальною шкірою. Підтверджена ефективність та безпека хондроїтин сульфату у пацієнтів із гонартрозом, що проявляється зменшенням вираженості болю, покращанням фізичних функцій та якості життя, а також, зменшенням псоріатичного ураження стоп (Du Souich P., 2008b).

Крім того, показана можливість застосування хондроїтин сульфату при деяких аутоімунних захворюваннях (рис. 12) через блокаду хондроїтин сульфатом транслокації NF-κB і фосфоліпази A₂ (PLA₂).

Як видно із наведених даних, XC-4 і XC-6 виявляють не лише протизапальну та структурно-модифікуючу дію, але й — цілий ряд плейотропних ефектів, які відіграють позитивну роль у разі супутньої патології.

Підтвердження ефективності, зокрема XC-4 і XC-6 та селективних інгібіторів ЦОГ-2, знайшло відображення у клінічних рекомендаціях OARSI з менеджменту пацієнтів із коксартрозом та гонартрозом 2010 р. (Zhang W. et al., 2010).

Рекомендації OARSI з менеджменту пацієнтів із коксартрозом та гонартрозом (2009), що включали 64 систематичних огляди, 266 рандомізованих досліджень, 21 фармакоеконічний огляд у базі даних MEDLINE, EMBASE, Cochrane тощо впродовж 2006–2009 рр., дали оцінку 51 методу лікування.

Сучасна оцінка протибольового ефекту деяких методів терапії коксартрозу та гонартрозу (OARSI) (Zhang W. et al., 2010) (табл. 6 і 7).

Отже, на сьогодні встановлені нові механізми розвитку ОА, які обґрунтовують механізм дії та безпеку як протизапальних, так і структурно-модифікуючих препаратів. Серед протизапальних лікарських засобів препаратом вибору можна вважати німесулід, враховуючи його не-ЦОГ-залежні ефекти.

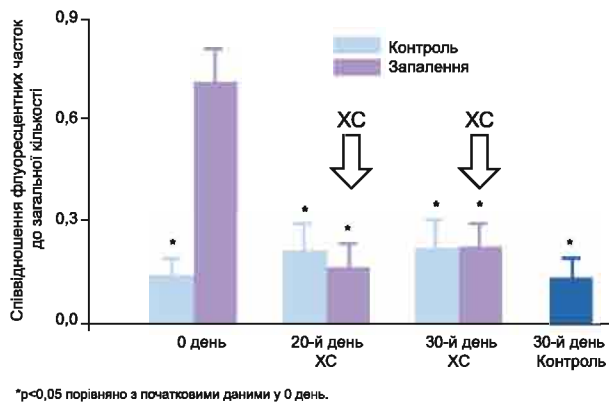
У наведених даних показано, що найбільш адекватним препаратом, який має як протизапальний, так і структурно-модифікуючий ефект, можна вважати XC-4 та XC-6, з приводу дії якого проведена найбільша кількість досліджень з доказовою базою. В окремих дослідженнях виявлено плейотропну дію XC-4 та XC-6, що надзвичайно

XC знижує рівень С-реактивного білка, IL-6, ЦОГ-2, NF-κB у плазмі крові та сповільнює прогресування атеросклерозу.

Встановлено, що NF-κB відіграє важливу роль у виникненні хвороби Альцгеймера (Du Souich P., 2008b). Показана не-

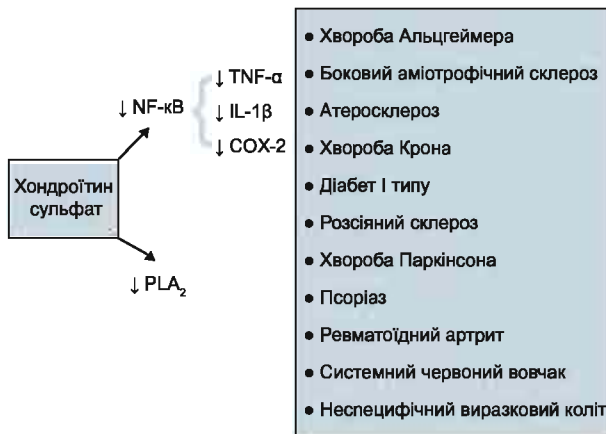
йропротекторна дія хондроїтин сульфату *in vivo*, який знижує TNF-α в астроцитах мозку та інгібує NF-κB. Крім того, хондроїтин сульфат пригнічує запалення та апоптоз нервової тканини. Нейропротекторна дія хондроїтин сульфату на центральну нервову

Рис. 11



Вплив хондроїтин сульфату (XC) на NF-κB у гепатоцитах in vivo (Du Souich P., 2008b)

Рис. 12



Наслідки інгібування хондроїтин сульфатом транслокації NF-κB і PLA₂ при багатьох аутоімунних захворюваннях (Du Souich P. et al., 2009)

Таблиця 6

Нефармакологічні методи

Метод	Величина ефекту
Самонавчання	0,06 (0,02–0,10)
Телефонні контакти	0,12 (0,00–0,24)
Навчальні програми	0,06 (0,03–0,10)
Фізичні вправи	0,32–0,38
Аеробіка	0,52 (0,34–0,70)
Вправи у воді	0,19 (0,04–0,35)
СПА/сауна	0,46 (0,17–0,75)
Зменшення маси тіла	0,20 (0,00–0,39)
Ультразвук	0,06 (–0,39–0,52)
Тепло/лід	0,69 (–0,07–1,45)
Масаж	0,10 (–0,23–0,43)
Акупунктура	0,35 (0,15–0,55)
Електромагнітне поле	0,16 (–0,08–0,39)

важливо у пацієнтів із ОА, які досить часто мають супутню патологію. У дослідженні із застосуванням найбільш інформативного методу, яким є МРТ, підтверджено сповільнення втрати хряща через 6 і 12 міс та зменшення розмірів пошкодження кісткової тканини через 12 міс. Доведене сповільнення втрати хрящової тканини і кістки має важливе значення у прогресуванні ОА, оскільки ці механізми спільні в розвитку пошкодження обох тканин. Тому при виборі препаратів для терапії у пацієнтів із ОА необ-

Таблиця 7

Фармакологічні методи

Препарат	Величина ефекту
Ацетамінофен	0,14 (0,05–0,23)
НПЗП	0,29 (0,22–0,35)
ЦОГ-2-інгібітори	0,44 (0,33–0,55)
Місцеві НПЗП	0,44 (0,27–0,62)
Опіоїди	0,78 (0,59–0,98)
Кортикостероїди	0,58 (0,34–0,75)
внутрішньосуглобово	
Галуронові кислота	0,60 (0,37–0,83)
внутрішньосуглобово	
Глюкозаміну сульфат	0,58 (0,30–0,87)
Глюкозаміну хлорид	0,02 (–0,15–0,11)
Хондроїтин сульфат	0,75 (0,50–1,01)
Діацереїн	0,24 (0,08–0,39)
Неоміловані сполуки	
авокадо/сої	0,38 (0,01–0,76)

хідно керуватися їх впливом на механізми розвитку ОА та їх безпекою.

Список використаної літератури

Abramson S.B., Attur M., Amin A.R. et al. (2001) Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 3: 535–541.

Abramson S.B., Amin A. (2002) Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology (Oxford)*, 41: 972–980.

Abramson S.B. (2007) EULAR congress.

Amiable N., Kwan Tat S., Lajeunesse D. et al. (2009) Proteinase-activated receptor (PAR)-2 activation impacts bone resorptive properties of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*, 44: 1143–1150.

Boileau C., Amiable N., Martel-Pelletier J. et al. (2007) Activation of proteinase-activated receptor 2 in human osteoarthritic cartilage upregulates catabolic and proinflammatory pathways capable of inducing cartilage degradation: a basic science study. *Arthritis Res. Ther.*, 9: R121.

Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. (2001) Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum.*, 44: 2539–2547.

Du Souich P. (2008a) EULAR congress.

Du Souich P. (2008b) OARSI, ACR congresses.

Du Souich P., Garcia A.G., Verges J. et al. (2009) Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J. Cell. Mol. Med.*, 13(8A): 1451–1463.

Egea J., Garcia A.G., Verges J. et al. (2010) Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(Suppl. 1): S24–7.

Fermor B., Christensen S.E., Youn I. et al. (2007) Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *Eur. Cell. Mater.*, 13: 56–65; discussion 65.

Fidelix T.S., Soares B.G., Trevisani V.F. (2006) Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*: CD005117.

Hanout A. (2008) OARSI, ACR congresses.

Henrotin Yves (2010) Advances in the Treatment of Osteoarthritis and the Role of Chondroitin Sulphate Review. *Eur. Musculoskel. Rev.*, 5(2): 11–17.

Hochberg M.C., Zhan M., Langenberg P. (2008) The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr. Med. Res Opin.*, 29.

Hochberg M.C. (2010) Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(Suppl. 1): S28–31.

Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. et al. (2009) Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 60: 524–533.

Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P. et al. (2009) Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 48(12): 1482–1490.

Lee Y.H. et al. (2010) Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.*, 30(3): 357–363.

Lotz M. (1999) The rate of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 25: 269–282.

MacMicking J.D., Nathan C., Horn G. et al. (1995) Altered responses to bacterial infection and endotoxin shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell*, 81: 641–650.

MacMicking J.D., North R.J., LaCourse R. et al. (1997) Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 94: 5243–5248.

Michel B.A. et al. (2005) Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 52(3): 779–786.

Mouritzen U. et al. (2003) CartiLaps: A novel marker of Cartilage Degradation. The influence of age, gender, menopause, hormone replacement therapy and bone mass index. *Annals. Rheum. Dis.*, 62: 332–336.

Nathan C., Xie Q.W. (1994) Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell*, 78: 915–918.

Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. (2002) Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.*, 162: 2113–2123.

Pham T., Le Henanff A., Ravoud P. et al. (2004) Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1611–1617.

Rainsford K.D. (2006) Side-effects of anti-inflammatory analgesic drugs *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1211–1215.

Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. (2001) Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357: 251–256.

Reichenbach S., Sterchi R., Scherer M. et al. (2007) Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann. Intern. Med.*, 146: 580–590.

Richette P., Funk-Brentano T. (2010) *Eur. Musculoskel. Rev.*, 5(2): 8–10.

Rozendaal R.M., Koes B.W., van Osch G.J.V.M. et al. (2008) Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 148: 268–277.

Rozendaal R.M., Uitterlinden E.J., van Osch G.J.V.M. et al. (2009) Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 17: 427–432.

Saito T. et al. (2010) *Nature Medicine*, 16: 678–686.

Sawitzke A.D., Shi H., Finco M.F. et al. (2008) The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate

on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum.*, 58: 3183–3191.

Sturmer T., Brenner H., Koenig W. et al. (2004) Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 200–205.

Valdes A.M., Spector T.D., Doherty S. et al. (2009) Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK populations. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(12): 1916–1920.

Volpi N. (2009) Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J. Pharm. Pharmacol.*, 61(10): 1271–1280.

Wandel S. et al. (2010) Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*, 16: 341 (c4675). doi: 10.1136/bmj.c4675.

Wildi L. et al. (2011) Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee OA patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study using MRI. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 982–989.

Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. (2010) OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarth. Cartil.*, 18(4): 476–499.

тин сульфата-4 и -6, что чрезвычайно важно у пациентов с ОА, у которых зачастую имеется сопутствующая патология. В исследовании с применением наиболее информативного метода, которым является магнитно-резонансная терапия, подтверждено замедление потери хряща через 6 и 12 мес и уменьшение размеров повреждения костной ткани через 12 мес. Доказанное замедление потери хрящевой ткани и кости имеет важное значение в прогрессировании ОА, поскольку эти механизмы являются общими в развитии повреждения обеих тканей. Поэтому при выборе препаратов для терапии ОА необходимо руководствоваться их воздействием на механизмы развития ОА и их безопасностью.

Ключевые слова: остеоартроз, противовоспалительный эффект, структурно-модифицирующий эффект, хондроитин сульфат, нимесулид.

New aspects of the osteoarthritis pathogenesis and ways of correction

N.M. Shuba, T.D. Voronova, T.M. Tarasenko, A.S. Krylova

Summary. Today established new mechanisms of osteoarthritis, which explained the mechanism of action and safety, both anti-inflammatory and structure-modifying drugs. Among anti-inflammatory — the drug of choice can be considered nimesulide, because of its non-COX-dependent effects. As can be seen from the data presented, the most appropriate drug, which has both anti-inflammatory and structural — modifying effects can be considered a chondroitin sulfate-4, -6, on whose actions, held the largest number of evidence based research. In separate studies have shown pleiotropic effects of chondroitin sulfate-4, -6, which is extremely important in OA patients, who often have comorbidities. In studies using the most informative method, which is the MRI, it was confirmed slowing cartilage loss in 6 and 12 months and reduce the size of damage to the bone after 12 months. Proved slower loss both cartilage and bone is important in the progression of osteoarthritis, since these mechanisms are common in the development of damage both tissues. Therefore, the choice of drugs for the treatment of osteoarthritis should be guided by their impact on the development of OA mechanisms and their safety.

Keywords: osteoarthritis, anti-inflammatory effect, structural-modifying effect, chondroitin sulfate, nimesulide.

Публікується за спонсорської підтримки компанії «Євромедекс»

Новые аспекты патогенеза остеоартроза и пути его коррекции

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, Т.Н. Тарасенко, А.С. Крылова

Резюме. На сегодня установлены новые механизмы развития остеоартроза (ОА), обосновывающие механизм действия и безопасность как противовоспалительных, так и структурно-модифицирующих препаратов. Среди противовоспалительных препаратов препаратом выбора можно считать нимесулид, учитывая его не-ЦОГ-зависимый эффект. В представленных данных показано, что наиболее адекватным препаратом (который имеет как противовоспалительный, так и структурно-модифицирующий эффект) можно считать хондроитин сульфат-4 и -6, с целью изучения которого проведено наибольшее количество исследований с доказательной базой. В отдельных исследованиях показано плейотропное действие хондро-

Адреса для листування:

Шуба Неоніла Михайлівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
МОЗ України