

Роль запалення в патогенезі остеоартриту та можливості хондропротекторної терапії

У межах науково-практичної конференції «Міждисциплінарні проблеми ревматології», що відбулася 15 травня 2019 р. у столиці, доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач (Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ) представила доповідь на тему «Роль запалення в патогенезі остеоартриту та можливості хондропротекторної терапії».



І.Ю. Головач

На початку доповіді Ірина Юрїївна зазначила: «Основна частина наших пацієнтів — хворі на остеоартрит (ОА), тому ця проблема й надалі залишається дуже актуальною. На сьогодні сучасна медицина відходить від концепції, що пов'язує ОА із дегенеративно-дистрофічними процесами». Відтак, професор зупинилася на патогенезі захворювання.

Отже, ОА — це патологія, що відноситься до групи захворювань запального характеру. Під впливом травм, перенавантажень та метаболічних змін виникають хронічне запалення, пошкодження та патологічне ремоделювання тканин, які формують суглоб. На даний процес реагують синовія, хондроцити, жирові тканина, судини, змінюючи свою метаболічну активність, та починають виробляти велику кількість цитокінів, хемокинів, факторів росту. Такі зміни, відповідно, викликають опосередковані запальні реакції. Тож пошкодження хряща призводить до вивільнення так званого патерна прозапальних цитокінів, які активують макрофаги, виділяються прозапальні медіатори, що вторинно руйнують суглобовий хрящ і посилюють запалення (Loeser et al., 2012; Orlowsky et al., 2015).

Неабияку роль у розвитку запального процесу в суглобі відіграють механорецептори, що є структурами хондроцитів, синовиоцитів, фіброblastів. Будь-яка механічна дія на суглоб подразнює дані структури, які передають внутрішньоклітинні сигнали, призводячи до надлишкової експресії прозапальних медіаторів та наступного їхнього виділення у синовіальну рідину (Sokolove et al., 2013; Corlov et al., 1972; Pelletier et al., 1991; Locser et al., 2012).

У середині 90-х рр. минулого століття мікробіолог із Гарварда G.S. Hotamisligil запропонував новий термін, який характеризує низькорівневий, хронічний, уповільнений запальний процес при ожирінні, дисліпідемії, інсулінорезистентності, — «метазапалення». В основі формування метаболічного синдрому лежить саме метазапалення: надмірне поступлення нутрієнтів призводить до ожиріння, підвищеної метаболічної активності жирових клітин, що продукують адипокіни та цитокіни, і, відповідно, до низькорівневого («холодного») системного запалення. Своєю чергою цей «в'ялий» запальний процес запускає каскад метаболічних порушень (метаболічний синдром), склад яких визначається у кожного конкретному випадку індивіда (коморбідності, генетичною схильністю, способом життя тощо).

Саме ожиріння опосередковує метазапалення, зокрема в суглобах, формуючи порочне коло, з больовим синдромом, зниженням м'язової сили, структурними змінами. Метазапалення лежить в основі ОА неопорних суглобів, субклінічного синовіту і прогресуючої втрати хряща у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом (Calay et al., 2013; Notamisliligis, 1993; Кurya, 2016).

Як зазначила доповідачка, ОА – це захворювання зі зміненим фенотипом, тобто під впливом постійної дії прозапальних

цитокінів змінюється фенотип хондроцитів, а саме:

- анаболічний фенотип пов'язаний із підвищенням агреканів та колагену II типу;
- фібропластичний фенотип (вихід у фіброз) – підвищена продукція колагену I і III типу;
- гіпертрофічний і катаболічний – фенотипи, напрямку пов'язані з розвитком ОА.

Тому генетика, біомеханічні фактори, внутрішній та зовнішній вплив призводять до порушення метаболізму суглобових тканин. Як наслідок, виникають запалення, біль, структурні порушення, зниження функції, тобто клініка сформованого захворювання (*Rheumatology Advance*, 2013).

На сьогодні для усунення чи зменшення інтенсивності симптомів застосовують симптомомодифікувальні препарати, насамперед нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Проте на патогенез можна впливати тільки структурномодифікувальними – це п'ять препаратів, що мають доказову базу та включені у рекомендації: хондрітину сульфат, глюкозаміну сульфат, піаскледин, гіалуронова кислота, діасерейн.

I.Ю. Головач звернула увагу аудиторії на препарат піаскледин, діючими речовинами якого є неоміловані сполуки авокадо та сої. Цей лікарський засіб входить до рекомендацій EULAR. На даний час це один із найпотужніших антицитокінових препаратів, що має наступний механізм дії:

- підвищує експресію трансформувального фактора росту 1 і 2 (TGF- β_1 , TGF- β_2);
- підвищує експресію інгібітора активатора плазміногена (PAI-1);
- стимулює синтез протеогліканів та утворення колагенових волокон;
- пригнічує і блокує інтерлейкін-1 (ІЛ), чим опосередковано чинить колагенолітичну дію на хондроцити;
- пригнічує стимульований ІЛ-1 β синтез металопротеїназ хондроцитами;
- гальмує стимульований вплив ІЛ-1 β на експресію ІЛ-6, ІЛ-8 та простагландину E_2 (PgE $_2$).

Тут слід зауважити, що ІЛ-1 – один із патогенних цитокінів при ОА. Саме ІЛ-1 підвищує транскрипцію генів, які контролюють деструктивні процеси у хрящі та продукцію прозапальних простагландинів. Як наслідок – пригнічення продукції хондроцитами колагену 2-го типу та агреканів.

Крім того, піаскледин стимулює синтез колагенових волокон у культурі хондроцитів (Бадокін, 2007; Au et al., 2007). Також препарат викликає значне підвищення рівня TGF- β у синовіальній рідині колінних суглобів при різному дозуванні (Altinel et al., 2007).

У 2018 р. було проведено експериментальні дослідження, в якому порівнювали ефективність піаскледину із TGF- β_1 відносно хондрогенного диференціювання людських жирових стовбурових клітин. Результати показали, що піаскледин підсилює проліферацію та виживаність диференційованих хондроцитів у каркасах фібрину та є достовірно ефективнішим

за TGF- β_1 . Крім того, препарат перешкоджає руйнуванню хряща і сприяє його відновленню. Піаскледин змінює рівні факторів росту, що беруть участь у патогенезі ОА, а саме збільшує TGF- β_1 і TGF- β_2 у синовіальній рідині та знижує опосередковану запаленням деградацію хряща за рахунок зменшення продукування ІЛ-1, PgE $_2$ і металопротейназ-3 у хондроцитах. Досліді *in vitro* показали, що піаскледин може стимулювати й відновлювати вироблення агрекану після обробки культури ІЛ-1 (Hashemibeni et al., 2018).

Структурно-модифікувальний ефект піаскледину було доведено у двох великих дослідженнях. Так, у проспективному рандомізованому подвійному сліпому випробуванні ERADIAS за участю 499 пацієнтів із помірним больовим синдромом препарат уповільнював звуження суглобової щілини кульшового суглоба порівняно із плацебо, що є достовірною ознакою сповільнення прогресування ОА при довготривалому прийомі (Macheu et al., 2013).

Ще одне дослідження, в якому порівнювали дію піаскледину й хондрітину сульфату із 6-місячним застосуванням у пацієнтів з ОА колінного суглоба, включало 364 особи. Було показано, що піаскледин

і хондрітину сульфат рівною мірою проявляли симптомно-модифікувальний ефект, впливаючи на функціональний індекс виразності ОА Університетів Західного Онтаріо та МакМастер (WOMAC) і больовий індекс Лекена на 50%, при цьому в групі Піаскледину була краща переносимість (Pavelka et al., 2010).

Підсумовуючи вищевикладене, варто зазначити, що препарат Піаскледин 300 має наступні переваги:

- достовірне зменшення больового синдрому;
- відсутність взаємодії з іншими препаратами;
- унікальний антицитотоксичний механізм дії;
- зниження потреби в НПЗП;
- покращення функції суглобів;
- зручність прийому препарату (1 таблетка на добу).

Підготувала **Наталія Нечипорук**



**ПІАСКЛЕДІН® 300,
ЕФЕКТИВНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ
ОСТЕОАРТРИТУ КОЛІННОГО
ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ**

- Унікальна композиція¹
- Зменшує біль²
- Покращує мобільність²
- Знижує супутнє споживання НПЗП³
- Уповільнює прогресування ОА⁴
- Хороший профіль безпеки⁵



Р.П. МОЗ України № UA/131730101 від 30.11.2018



капсула на добу
під час їжі¹



ПІАСКЛЕДІН® 300
300 мг нермілювані сполуки авокадо і сої

ОА — НЕ ПРИВІД ЗМІНЮВАТИ СВОЄ ЖИТТЯ

Стигла характеристика препарату

[illegible]

1. Інструкція для медичного застосування препарату Плазасолідин.
2. Mahu E, et al. Symptomatic efficacy of avocado soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998;41:81-91.
3. Blitman F, et al. Efficacy and safety of avocado soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytherm (Engl Ed)*. 1997;6:625-34.
4. Mahu E, et al. Randomized, controlled trial of avocado- soybean unsaponifiable (Plascedin) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERACOS study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:376-84.
5. Christensen R, et al. Symptomatic efficacy of avocado- soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:399-408.

LABORATOIRES EXPANSCIENCE
1 place des Saisons – 92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE
Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00
www.expanscience.com

DileO
58848

044119, м. Київ,
Панкратівська вулиця, 83-д, оф.404.
Тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27