

Форсифицированная терапия остеоартрита: расширяя границы возможного

К.М.Н. Т.В. МЕЗЕНОВА

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

В статье рассмотрены современные представления о механизме возникновения боли при остеоартрите. Установлено, что важная роль в патогенезе боли при остеоартрите принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов поддерживает воспаление и деградацию хрящевой ткани при остеоартрозе. Раскрыты механизмы патогенетического действия хондроитина сульфата, представлена доказательная база его доклинических и клинических исследований в лечении остеоартрита. Приведены данные клинического применения препарата Мукосат — фармацевтической субстанции хондроитина сульфата в виде готовой лекарственной формы для внутримышечного введения. Обсуждены практические преимущества включения препаратов SYSADOA в комплексную терапию остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, боль, провоспалительные цитокины, хондропротекторы, хондроитин сульфат, Мукосат.

Forced osteoarthritis therapy: expanding the scope of the possible

T.V. MEZENOVA

Russian Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

The article deals the modern concepts of the mechanism of pain in osteoarthritis. It was established that synovial inflammation and immune disorders play an important role in the pathogenesis of pain in osteoarthritis. Hyperproduction of pro-inflammatory cytokines supports inflammation and degradation of cartilaginous tissue in osteoarthritis. The mechanisms of pathogenetic action of chondroitin sulfate are disclosed, and the evidence base of its preclinical and clinical studies in the treatment of osteoarthritis is presented. The data of clinical application of the Mucosat — pharmaceutical substance chondroitin sulfate in the form of a ready-made dosage form for intramuscular injection are presented. The practical advantages of including SYSADOA in complex therapy of osteoarthritis are discussed.

Keywords: osteoarthritis, pain, proinflammatory cytokines, chondroprotectors, chondroitin sulfate, Mucosat.

Остеоартроз — хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся деградацией суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов, приводящее к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки). В иностранной литературе «остеоартроз» все чаще заменяется термином «остеоартрит», таким образом подчеркивается роль воспалительного процесса в патогенезе заболевания.

Остеоартрит (ОА) — самый распространенный хронический артрит, которым страдают около 15% населения земного шара [1]. В России насчитывают около 14,3 млн больных ОА, его распространенность за последние годы возросла на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость — более чем на 20%.

Ожидается рост распространенности ОА за счет старения популяции и увеличения лиц с ожирением [2, 3]. По прогнозам, к 2020 г. ОА займет 4-е место среди причин инвалидности [4]. Из-за высокой распространенности и риска ранней инвалидизации ОА относят к заболеваниям, имеющим важное медико-социальное значение для общества. Среди значимых факторов риска заболевания выделяют возраст, женский пол, повышенную массу тела и травмы.

В основе дегенеративного процесса лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь — хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. Поражение суставного хряща с нарушением ката-

болических и анаболических процессов в матрице служит морфологической основой ОА, но сам хрящ не является непосредственным источником клинической симптоматики данного заболевания, что может быть одной из причин отсутствия прямой связи между характером структурных изменений и выраженностью болевого синдрома.

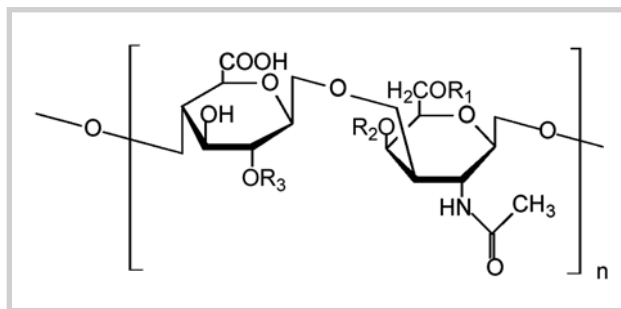
Возникновение болевого синдрома обусловлено различными механизмами и прежде всего развитием воспалительного процесса. Важная роль в патогенезе боли при ОА принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Воспаление участвует в деградации хряща за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и других, которые способствуют активации ряда ферментов (коллагеназы, агреканызы, эластазы, простагландина Е2 и пр.), повреждающих коллаген и протеогликаны. Важнейшим классом ферментов, разрушающих ткань хряща, являются матриксные металлопротеиназы (ММП).

Начавшееся высвобождение биологически активных веществ поддерживает воспаление в тканях сустава, в результате чего происходит повреждение синовиальной оболочки сустава с развитием реактивного синовита и повышением продукции провоспалительных цитокинов, что замыкает порочный круг. Кроме того, цитокины индуцируют высвобождение простагландина Е2 и гистамина из хондроцитов и тучных клеток, что в свою очередь может приводить к повышению чувствительности ноцицепторов. Все эти факторы играют важную роль в моделировании воспаления и формировании боли при ОА [5].

С учетом вышеизложенного подтверждается обоснованность использования симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА — SYSADOA. Наиболее изученным представителем этой группы препаратов, называемых также хондропротекторами, является фармацевтическая субстанция хондроитина сульфат (ХС).

Хондроитина сульфат (Chondroitin sulfate): результаты исследований, подтверждающие фармакологическую активность препарата

ХС представляет собой гетерогенный класс полисахаридов, что обусловлено наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярном весе (мол. масса — 20 000—30 000). ХС — гликозаминогликан, представленный в некоторых тканях тела, ингибирует разрушение хряща. Существуют 2 типа ХС. Хондроитин-4-сульфат (см. рисунок), у которого сульфогруппа расположена у 4-го атома углерода N-ацетилгалактозаминового остатка, извлекается преимущественно из тканей млекопитающих. Хондроитин-6-сульфат, у которого сульфо-



Структурная формула части молекулы хондроитин-4-сульфата: $R_1=H$, $R_2=SO_3$.

группа расположена у 6-го атома углерода, извлекается преимущественно из акулевого хряща. Эти 2 типа ХС неодинаковы и имеют различные молекулярный вес, потенциальную биодоступность и чистоту [6].

Еще в 60-е годы XX века исследователями был сделан вывод, послуживший основанием для применения ХС в терапии ОА. В 1963 г. опубликована статья, в которой были представлены данные исследования при аутопсии уровня ХС в хрящах суставов людей, при жизни страдавших ОА. Оказалось, что количество ХС в таких случаях снижено и прямо коррелирует с тяжестью поражения сустава. Также изменяется соотношение ХС и белка в протеогликанах хряща в сторону белка. Авторы предположили, что основной причиной этих нарушений при ОА является усиление ферментативного разрушения хряща [7]. В одном из ранних исследований *in vitro* было показано, что ХС вызывает увеличение содержания РНК в хондроцитах, коррелирующее с повышением синтеза протеогликана и коллагена, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы. Наиболее эффективным ингибитором оказался хондроитин-6-сульфат, способный ингибировать эластазу на 60% [8].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются важнейшим классом ферментов, разрушающих ткань хряща. Показано, что ХС на 28% ингибирует синтез ММП-3 (ключевое звено гомеостаза суставных протеогликанов) хондроцитами, индуцированный ИЛ-1b [9]. В модели ОА у крыс ХС предотвращал повышение уровня ММП-9 — пускового момента хрящевой и костной деградации [10]. Также было продемонстрировано, что ХС снижает активность индуцированной липополисахаридами ММП-13 в хондроцитах, что сопровождается уменьшением активации р38 митоген-активированной белковой киназы и экстрацеллюлярной сигнальной регулирующей киназы [11]. В другом исследовании ХС уменьшал ИЛ-1b индуцированную экспрессию ММП-13 хондроцитами [12].

Позднее на модели ОА у кроликов было установлено, что ХС зависимым от дозы образом пода-

вляет стимулированный ИЛ-1 синтез простагландина синовиальными фибробластами, отменяет зависимость от ИЛ-1 ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, ингибирует (в отличие от глюкозамина) зависимый от ИЛ-1 синтез коллагеназы и активность агреканызы (фермента, участвующего в разрушении протеогликана хряща) [13].

В исследовании *in vitro* ХС ингибировал индуцированную ИЛ-1 β экспрессию генов NO синтазы, циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и микросомальной простагландин-Е-синтазы-1 (mPGES-1) [14]. На мышцах специальной породной линии (40 C57 Black 6N mice), склонных к поражению суставов по типу ОА, показано, что у них повышена продукция оксида азота (NO), а предварительное введение ХС ее нормализует. Авторы считают, что высокий уровень NO в хряще может быть важным звеном патогенеза повреждения и хряща, и субхондральной кости при ОА. Таким образом, подавление синтеза NO хондроцитами — важный элемент терапевтического действия ХС [8]. В исследовании *in vitro* показана способность ХС подавлять и индуцированный NO апоптоз хондроцитов [15].

В последние годы большое внимание привлекают патологические эффекты фактора транскрипции NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»). Были получены экспериментальные данные об ингибции NF- κ B в гепатоцитах при использовании ХС. Авторы высказывали предположение, что ХС может использоваться и при других заболеваниях, так как в хряще некоторые эффекты ХС могут быть связаны с ингибцией фактора ядерной транслокации NF- κ B, а в синовиальной мембране подавление отека и эффузии ХС — с ингибцией ядерной транслокации NF- κ B. Эти исследования подтверждают гипотезу, что ХС способен редуцировать активацию NF- κ B и в других тканях [16].

Также в исследовании показано, что продукты ферментной деполимеризации эндогенных и экзогенных ХС (полисахариды весом 3—15 кДа) способны напрямую системно влиять на такие компоненты иммунного ответа, как хемотаксис лейкоцитов, освобождение лизоцима из лизосом, а также защищать плазматические мембраны от активных форм кислорода. Если нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) больше действуют на экссудацию и, соответственно, отек, то ХС — на клеточные реакции [17].

Проведенные *in vitro* и *in vivo* исследования выявили выраженное усиливающее влияние ХС на процесс синтеза протеогликанов на модели ОА (повреждение хряща, инициированное хемопапаином) [18].

Рассмотренные выше результаты достоверно подтверждают наличие противовоспалительного эффекта у ХС. В настоящее время эффективность хондропротекторов, в том числе ХС, хорошо изучена и

подтверждена во многих экспериментальных и клинических исследованиях [11, 19—21]. Хондропротекторы являются обязательным компонентом комплексной терапии ОА, рекомендованы с этой целью Европейской антиревматической лигой (EULAR) для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, кроме того, они хорошо переносятся больными [22].

Данные клинической эффективности ХС при ОА

В 2015 г. в базе Кокрановской библиотеки опубликованы данные по оценке ХС при ОА [23]. Из числа найденных в электронных ресурсах публикаций были отобраны и включены в обзор 43 исследования с участием 9110 пациентов. В рамках 43 исследований 4962 пациента получали терапию хондроитином (в монотерапии или в комбинации с глюкозамином, НПВП), 4148 участников были включены в группы контроля. Длительность исследований составляла от 1 мес до 3 лет. Данные для метаанализа собраны из 30 исследований, остальные исследования не были включены в метаанализ по причине расхождения основных критериев оценки, использованных в метаанализе. Из 30 исследований в 18 оценивалась эффективность ХС по сравнению с плацебо, в 7 — комбинированная терапия хондроитином и глюкозамином по сравнению с плацебо, в 8 — комбинированная терапия хондроитином и глюкозамином по сравнению с контролем, в 3 — терапия хондроитином по сравнению с контролем. Кокрановский обзор показал, что у пациентов с ОА ХС:

- достоверно эффективен в отношении болевого синдрома при длительности терапии до 6 мес;
- облегчает боль в коленных суставах на 20%;
- значительно повышает качество жизни по индексу Лекена (комбинированная оценка боли, физической функции и инвалидности);
- замедляет сужение суставной щели (по данным рентгенографии);
- вызывает побочных эффектов не больше, чем другие препараты.

Первый лекарственный препарат фармацевтической субстанции ХС в форме раствора для инъекций был синтезирован и апробирован в 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов. Мукосат имеет в своей базе все фундаментальные исследования (доклинические и клинические) и с 1994 г. используется в качестве лекарственного средства у взрослых для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний. Данные симптом- и структурно-модифицирующих эффектов препарата Мукосат соответствуют данным Кокрановского обзора: *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015 г. [23]*.

Терапия ХС:

- обеспечивает клинически значимое облегчение боли по сравнению с плацебо;
- повышает качество жизни по индексу Лекена;
- замедляет сужение суставной щели по данным рентгенографии.

Данные клинических исследований (КИ) препарата Мукосат [24]

Терапия препаратом Мукосат:

- обеспечивает клинически значимое облегчение боли;
- улучшает показатели суставного синдрома;
- повышает качество жизни по индексу Лекена;
- курсовое применение препарата Мукосат замедляет сужение суставной щели по данным рентгенографии.

Фармакокинетика ХС

В отличие от биоактивных концентратов Мукосат имеет изученную фармакокинетику. После внутримышечного введения ХС легко всасывается. Уже через 30 мин после инъекции он обнаруживается в крови в значительных концентрациях. Максимальная концентрация ХС в плазме достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2 сут. ХС накапливается главным образом в хрящевой ткани. Синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. Через 15 мин после внутримышечной инъекции ХС обнаруживается в синовиальной жидкости, затем он попадает в суставной хрящ, где содержание препарата достигает максимума через 48 ч [25].

Обсуждение

Наряду с дегенеративными изменениями в развитии и прогрессировании ОА важную роль играет воспаление. В пораженном суставе усиливается продукция провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих сустав структур.

Традиционно хондропротекторы рассматривались исключительно как вещества, влияющие лишь на трофику хряща и его структуру, и их эффекты зачастую связывали с непосредственным влиянием на хрящевую ткань и ее частичным восстановлением. В настоящее время представления о механизмах действия хондропротекторов существенно изменились. Это связано прежде всего с открытием их противовоспалительных и анальгетических свойств, которые проявляются гораздо раньше, чем восстанавливается структура хрящевой ткани.

Доказанная в многочисленных *in vitro* и *in vivo* исследованиях способность SYSADOA ингибировать провоспалительные цитокины открывает новые перспективы для препаратов этой группы в терапии ОА. С учетом вышесказанного важно включение в комплексную терапию ОА лекарственных препаратов, патогенетическое действие которых проявляется как уменьшением выраженности воспаления в суставах, так и замедлением дегенеративных процессов в них.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cross M, Smith E, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, Bridgett L, Williams S, Guillemin F. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1323-1330. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
2. Ивкин Д.Ю., Ивкина А.С. Симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. *Лечащий врач*. 2012;7:100-104. [Ivkin DYu, Ivkina AS. Symptoms of delayed action in the therapy of osteoarthritis. *Lechaschii vrach*. 2012;7:100-104. (In Russ.)]. <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435482/>
3. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации. *Доктор (ревматология)*. 2007;10:3-12. [Folomeeva OM, Erdes ShF. Prevalence and social significance of rheumatic diseases in the Russian Federation. *Doktor (revmatologiya)*. 2007;10:3-12. (In Russ.)].
4. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the Millennium. The Burden of Musculoskeletal Disease at the Start of the Millennium: report of a WHO scientific group. Geneva: WHO; 2003. <http://www.who.int/iris/handle/10665/42721>
5. Roach HI, Aigner T, Soder S, Haag J, Welkerling H. Pathobiology of osteoarthritis: pathomechanisms and potential therapeutic targets. *Current Drug Targets*. 2007;8(2):271-282.
6. Partridge SM. The chemistry of connective tissues. The state of combination of chondroitin sulphate in cartilage. *Biochemical Journal*. 1948;43(3):387-397.
7. Alfred JB, John RH, Benjamin CS. Chondroitin sulfate concentration and protein-polysaccharide composition of articular cartilage in osteoarthritis. *Journal of Clinical Investigation*. 1963;42(6):853-859. <https://doi.org/10.1172/JCI1104777>
8. Baici A, Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chemico-Biological Interactions*. 1984;51:1-11. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(84\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0009-2797(84)90015-2)
9. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid (500—730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs under experimental and clinical research*. 2005;31:71-76.
10. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, Wallace JL, Marty S, Teskey V, Buret AG. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloprotease-9, and cartilage damage in arthritis. *Experimental Biology and Medicine*. 2005;230:255-262.
11. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, Raynauld J-P, Pelletier J-P. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progressive cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(3):547-556. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203906>
12. Verbruggen G, Veys EM. Influence of sulphated glycosaminoglycans upon proteoglycan metabolism of the synovial lining cells. *Acta Rheumatologica Belgica*. 1977;1:75-92.

13. Lippiello L, Grande D. In vivo chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(1):266.
14. Chan PS, Caron JP, Orth MW. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *Journal of Rheumatology*. 2006;33:1329-1340.
15. Conrozier T. Death of articular chondrocytes. Mechanisms and protection. *Presse Medicale*. 1998;21:1859-1861.
16. Largo R, Sanches-Pernaute O, Moreno-Rubio J. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF-kB dependent pathway. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(4):28-29.
17. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6(A):14-21.
18. Ishiguro N, Thonar EJ, Uebelhart D, Williams JM. Immunolocalization of atypical chondroitin sulfate chains in rabbit articular cartilage after chymopapain-induced injury. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1994;2(4):285-288.
19. Henrotin Y, Lambert C. Chondroitin and Glucosamine in the Management of Osteoarthritis: An Update. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15:361. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0361-z>
20. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78:184-187. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.015>.
21. Blitterswijk WJ, van de Nes JCM, Wuisman PIJM. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2003;3(1):2. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-3-2>
22. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G. EULAR evidence based recommendations for the management of hiposteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(5):669-681. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.028886>
23. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>
24. Данилов А.Б. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность? *Manage pain*. 2018;1:8-13. [Danilov AB. The antinociceptive effect of chondroprotectors is a myth or a reality? *Manage pain*. 2018;1:8-13. (In Russ.)]. http://logospress.ru/data/med/MP/2018/1-2018/Danilov-1_MP-1-2018.pdf
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат. Р №000570/01 от 28.03.16. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a7bae10b-9e5d-4b38-9b29-0149fdeb8419&t=cd250c0e-1699-4b0a-a7ca-226f6c198a3d