

J.Y. Mimpfen, S.J. Snelling, відділ ортопедії, ревматології та наукових досліджень кістково-м'язової системи Оксфордського університету, Велика Британія

Хондропротекторні фактори при остеоартриті

Остеоартрит (ОА) – дуже поширене захворювання, що часто стає причиною інвалідизації. Так, лише в США на ОА страждає 30,8 млн осіб [1]. Уперше процес руйнування суглобового хряща при ОА описав Джованні Батіста Морганьї в 1741 р. [2]. На сьогодні ключовим інструментом діагностики ОА залишається рентгенологічне вимірювання ступеня втрати хрящової тканини [3]. Отже, саме хондропротекція залишається у фокусі уваги в разі призначення лікування пацієнтам з ОА.

Хондропротекторні препарати (лікарські засоби, потенційно здатні модифікувати перебіг ОА, – DMOAD) зазвичай націлені на структурні зміни, характерні для цього захворювання: вони інгібують фактори руйнування хряща чи стимулюють продукцію хрящової тканини; ці ефекти можуть супроводжуватися впливом на клінічні симптоми або ж ні. На ведення пацієнтів з ОА в рамках системи охорони здоров'я в США щорічно витрачається близько 81 млрд доларів [4, 5]. Однак ефективних засобів запобігання пов'язаним з ОА ураженням досі не знайдено. Тому значна частина цих витрат спрямована на придбання лікарських засобів, які впливають на біль, а не на структурні зміни суглоба. У міру невинного прогресування ОА ендопротезування суглобів стає єдиним достатньо результативним методом лікування. Проте заміна суглоба в жодному разі не може вважатися панацеєю, оскільки смертність при цьому оперативному втручанні становить 1%, а щонайменше 10% пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового чи колінного суглоба, повідомляють про відсутність покращення чи навіть про погіршення симптоматики через 1 рік після операції [6, 7].

Протягом тривалого часу ОА розглядали як структурне «захворювання зношування». Ключовими симптомами ОА є біль і нестабільність суглоба; при рентгенографії відзначається звуження суглобової щілини, що розглядають як основну клінічну ознаку захворювання. Поряд із зумовленою ОА деградацією хряща відбувається формування остефітів і ремоделювання кісткової тканини, що призводить до уражень кісткового мозку й остеосклерозу [8]. Типовими є синовіт (запалення синовіальної оболонки) й ураження менісків, а також зміна рівнів запальних медіаторів у синовіальній рідині. Більше того, нині ОА широко розглядають як системне захворювання всіх суглобів організму [9], проте хронічний характер залучення тканин до патологічного процесу при ОА залишається неоднозначним і хрящ може бути не єдиним початковим місцем, з якого поширюється ОА. Взаємні, перекресні впливи між хрящовою й іншими тканинами свідчать про те, що втрата суглобового хряща може виникати вторинно щодо інших пов'язаних з ОА змін суглоба [10].

Хондропротекція пропонує профілактичні стратегії, котрі можуть уповільнити прогресування структурного захворювання суглобів і втрату їх функції, а також зменшити вираженість больового синдрому шляхом впливу на сигнальні шляхи запалення. Проте для успіху таких стратегій необхідний цілісний підхід, який раціонально та цілеспрямовано впливає на патофізіологію ОА на рівні всіх тканин суглоба.

Наявні та новітні мішені хондропротекції

Протягом останніх 5 років зберігається істотний запит на створення успішних DMOAD. Останні клінічні дослідження із застосуванням DMOAD охоплюють хондропротекторні фактори та лікарські засоби, котрі здійснюють цільовий вплив на запальні цитокіни, сигнальні медіатори, процеси клітинного старіння та біль. Утім, вони далеко не завжди дають позитивні результати. Так, у ході нещодавніх клінічних досліджень антитіла до протизапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлини, виявили свою неефективність при ОА. Попередній аналіз результатів нещодавнього дослідження CANTOS продемонстрував, що препарат на основі антитіл до ІЛ-1 не сприяв зниженню частоти оперативних втручань з ендопротезування суглобів у пацієнтів із наявністю в анамнезі інфаркту міокарда [15, 16]. В останньому огляді, опублікованому Chevalier та Eymard, була висловлена гіпотеза про те, що інгібування ІЛ-1 може бути неефективним на пізніх стадіях ОА; натомість пацієнти із захворюванням на ранніх стадіях або супутньою патологією, пов'язаною із системним запаленням, можуть більшою мірою піддаватися такому лікуванню [48].

Процес старіння є ще однією очевидною мішенню при ОА й інших захворюваннях, пов'язаних із віковими змінами. Клітини, що старіють, є резистентними до апоптозу та секретують запальні й катаболічні медіатори, включаючи ІЛ-1, ІЛ-6 і матриксну металопротеїназу-3. В експериментальних моделях ОА в мишей було показано, що старі клітини накопичуються в синовії та хрящовій тканині; низькомолекулярна речовина UBХ0101 «очищує» їх і послаблює ураження хряща [49]. Наразі проводяться клінічні дослідження з метою оцінки застосування UBХ0101 для поліпшення перебігу больових форм пателофеморального ОА. Крім того, особливу увагу фахівці з ОА приділяють можливостям розширення цільового призначення вже відомих лікарських засобів (наприклад, препаратів, які сьогодні застосовуються при остеопорозі). Ці препарати можуть потенційно використовуватися й при певних підтипах ОА, оскільки остеопороз та ОА мають спільні риси в плані залучення до патологічного процесу кісткової тканини [50]. Хоча таке репозиціонування антиостеопоротичних препаратів демонструє обнадійливі результати при доклінічному тестуванні на моделях ОА, клінічні дослідження при ОА на пізніх стадіях (такі як численні дослідження ІІІ фази з оцінки кальцитоніну) поки що не засвідчили очевидних переваг [45]. Галканезумаб – моноклональне антитіло проти пептиду, що кодується геном кальцитоніну, також виявив свою неефективність у ході дослідження ІІ фази, оскільки не зменшував вираженість ознак або симптомів ОА колінного суглоба [46]. Тривають також активні дослідження хірургічних стратегій і клітинної терапії.

Стратифікація – розподіл спектра захворювання на різні підтипи

Досягнення в клінічній, молекулярній і генетичній характеристикації ОА свідчать, що його краще розглядати як спектр (або континуум) патологічних станів, які призводять до пізньої стадії хвороби з одним спільним наслідком – втрата суглобового хряща [51]. Проте в дизайні

навіть найсучасніших клінічних і лабораторних досліджень різні підтипи захворювання, на жаль, не розглядаються.

Важливість стратифікації хвороби найкращим чином продемонстрована в онкології, де здатність використовувати молекулярну інформацію з метою прогнозування перебігу та вибору оптимальної терапевтичної стратегії стала першим кроком до персоналізованої терапії [52]. Щоб застосувати такий підхід до хондропротекції при ОА, слід розглянути ключові характеристики, за якими можна стратифікувати пацієнтів (рис.).

Клінічні фенотипи

Першим кроком до класифікації ОА є визначення характеристик уражених суглобів. Існує декілька досліджень, у яких були виявлені патерни відповіді на хондропротекторну терапію. Особи з вираженою втратою хряща мають знижену ймовірність зменшення болю після внутрішньосуглобової ін'єкції стероїдів [53, 54]. Тим часом інгібування втрати хряща на тлі застосування стронцію ранелату було ефективнішим у пацієнтів із поєднанням екструзії меніска та ураження кісткового мозку, ніж у осіб лише з екструзією меніска [55]. Остеофіти та синовіт можуть також виступати предикторами швидкості структурного прогресування [8, 56], що варіює індивідуально, впливаючи як на прогноз, так і на стратегію хондропротекторної терапії [57]. Потенційні предиктори структурного прогресування включають біль [58], скутість [57], ураження кісткового мозку [59], навантаження на суглоб [60], вихідну оцінку за класифікацією Kellgren – Lawrence, ожиріння й ортопедичну корекцію [61].

Фактори ризику

Фактори ризику ОА (включаючи вік, стать і травми) можуть вказувати на основний механізм розвитку захворювання. Вік асоціюється із запаленням і процесами старіння тканин і виступає предиктором зменшення больового синдрому після внутрішньосуглобового введення кортикостероїдів у пацієнтів з ОА колінного суглоба [54]. Механізми, що лежать в основі

формування болю, відрізняються в жінок і чоловіків; як наслідок, стать також може виступати тим фактором, який модулює механізми ураження хрящової тканини. Молодші чоловіки рідше потребують ендопротезування суглобів [63], а гендерні відмінності роблять свій внесок у розвиток і тяжкість перебігу ОА [64, 65]. Хоча вплив факторів ризику ОА на фармакологічну хондропротекцію вивчався лише в незначній кількості досліджень, є докази того, що прогресування ОА сповільнюється в жінок у постменопаузальному віці, котрі отримують замісну гормональну терапію [66, 67]. Також спостерігається вплив гормонального стану на клінічний перебіг ОА суглобів рук у періоді менопаузи, на відміну від інших форм ОА, при яких цей ефект має місце в постменопаузі [68, 69]. Супутні захворювання (включаючи ожиріння, цукровий діабет і метаболічний синдром) є додатковими факторами розвитку ОА з клінічно пов'язаними станами, такими як гіперхолестеринемія, котрі асоціюються з генералізованим ОА [70]. Спосіб життя, раціон харчування та зміни мікробіому також можуть впливати на дебют і прогресування ОА [71].

Навантаження на суглоб і травми чинять достовірний вплив на розвиток ОА. Нижча швидкість ходьби асоційована з більшим ризиком посиленого ураження хрящової тканини в пацієнтів з ОА колінного суглоба [72]. Після травматичного ураження передньої хрестоподібної зв'язки початкове ураження хряща є частішим у латеральних і медіальних компартментах колінного суглоба, ніж тільки в медіальному [73]. Спортивні травми коліна достовірно збільшують ймовірність подальшого ендопротезування колінного суглоба [74], але водночас молодші пацієнти мають різну фонну фізіологію й імунний статус, вищі вимоги до фізичного стану та більшу потребу в уникненні хірургічної заміни суглоба. Ці фактори чинять значний вплив на потреби в терапевтичній хондропротекції, визначаючи ту групу пацієнтів, у якій слід проводити пріоритетні дослідження з оцінки DMOAD [75].

Широкий спектр факторів ризику ОА та його клінічних фенотипів демонструє множинність потенційних підтипів захворювання. Самі лише фактори ризику, хоча й ідентифікують до клінічної маніфестації ОА, не є адекватними інструментами для надійного прогнозування розвитку чи прогнозу перебігу цього захворювання. Ключовою перевагою стратифікації пацієнтів з ОА на основі наявних клінічних факторів (біль, функція, результати візуалізаційних досліджень) є доступність цих даних: для їх виявлення не потрібно проводити інвазивні дослідження й вони легко виявляються клінічно.

Розглядаючи терміни початку застосування DMOAD та ідентифікацію механізмів захворювання, слід зазначити, що пацієнти часто не звертаються в клініку по допомогу доти, доки в них не сформується «пізня стадія» захворювання, коли вже відзначаються больовий синдром та істотне порушення функції. Дійсно, структурні характеристики ОА не завжди корелюють одна з одною або із симптомами. Пацієнти можуть страждати від вираженого больового синдрому за наявності лише обмежених рентгенологічних ознак ОА чи мати пізню рентгенологічну стадію захворювання при слабо вираженому больовому синдромі. Проте може виникати «перехрест» між ураженням хряща та болем; при цьому деякі стратегії аналізії (наприклад, застосування кортикостероїдів) можуть прямим або непрямым шляхом призводити до втрати хряща [76-78].

Молекулярні «підписи»

В основі ОА лежать тканинно-специфічні механізми: деякі з них є унікальними для окремої тканини, а деякі – спільними для багатьох тканин і суглобів. Нещодавні дослідження дали змогу визначити окремі підтипи ОА залежно від того, патологічними змінами яких саме тканин переважно зумовлений його розвиток: кісткової тканини, суглобового хряща, запаленням або змінами синовіальної оболонки [80]. Логічно розширити цей принцип виділення підтипів ОА й оцінити внесок у його розвиток жирової подушки суглоба та синовіальної рідини, а також меніска, м'язів, сухожиль і зв'язок [9]. Вклад кожної суглобової тканини в пошкодження хряща

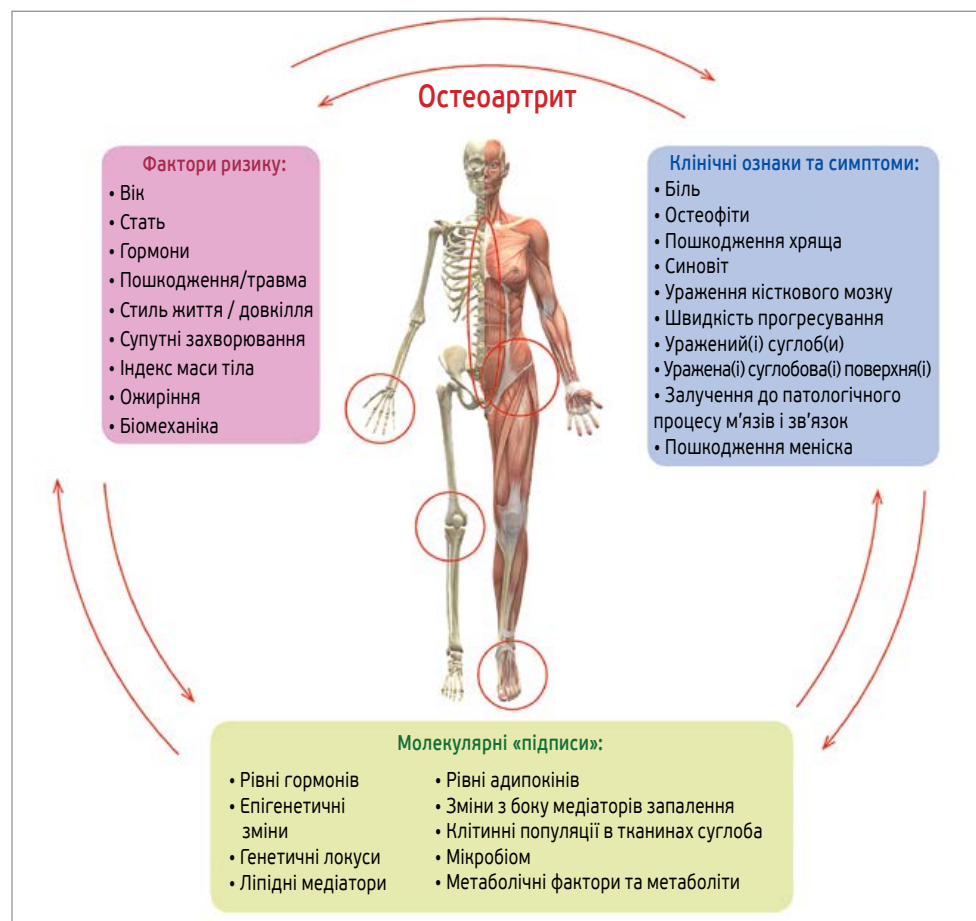


Рис. Категорії стратифікації ОА та їх взаємодія

Примітки: клінічні ознаки та симптоми, фактори ризику й молекулярні «підписи» взаємодіють між собою та можуть визначати підтипи захворювання. Комбінаторні ефекти різних критеріїв стратифікації визначатимуть відмінні підтипи та стадії ОА.

буде різним у різних пацієнтів, у підсумку поєднуючись для визначення одного з клінічних підтипів у спектрі ОА.

Генотипи

ОА має складну полігенну генетичну архітектуру з численними алелями, що діють узгоджено на пряму як збільшення, так і зменшення ризику захворювання та диференціювання його певних підтипів. Це було продемонстровано шляхом ідентифікації нових локусів генетичного ризику, котрі не перехрещуються між собою, при ОА кульшового та колінного суглобів у ході метааналізу даних 17 151 пацієнта з ОА кульшового суглоба, 23 877 пацієнтів з ОА колінного суглоба та понад 560 тис. осіб контрольної групи [81]. Подальший повногеномний аналіз даних із Біобанку Великої Британії (UK Biobank) ідентифікував 15 нових сигналів для ОА кульшового суглоба, 7 – для ОА колінного суглоба та 6 спільних між ОА колінного та кульшового суглобів [82]. Низка локусів були розташовані в межах генів, які беруть участь у розвитку чи підтриманні гомеостазу хряща (COL11A1, COL11A2, FGFR3, GDF5, TGFB1, IL11). Локуси генетичної схильності продемонстрували наявність асоціації, специфічної для окремої ділянки ураження, а також спільну кореляцію з фенотипами, включаючи ожиріння, індекс маси тіла, мінеральну щільність кісткової тканини та вік на момент народження першої живої дитини (в жінок). Більше того, асоційовані з ОА локуси функціонально впливали на навколишні гени, змінюючи їх експресію в ураженому хрящі порівняно з такою в інтактному хрящі.

Клінічні дослідження

Багато перспективних потенційних хондропротекторів завершили доклінічні дослідження та клінічні дослідження ранньої фази, але більшість із них виявилися неефективними в ході клінічних досліджень III фази. Імовірно, це зумовлено гетерогенністю ендотипів популяції пацієнтів у рамках випробувань або дизайном випробувань, спрямованим на вивчення можливостей препарату в пацієнтів із дуже пізніми стадіями ОА. Відбір пацієнтів для участі в дослідженні *a priori* потребує використання валідованих критеріїв включення, в тому числі клінічних маркерів, факторів ризику й ендотипів захворювання з метою ідентифікації осіб, які з найбільшою ймовірністю відповідатимуть на лікування [101]. Ідентифікація молекулярних ендотипів, які збільшують схильність до ОА або є маркерами раннього ОА, є першим кроком у відборі груп пацієнтів у межах ефективного терапевтичного «вікна» для раннього фармакологічного втручання – найімовірніше, ще до ураження суглоба, порушення його функції чи виникнення вкрай вираженого больового синдрому.

Зважаючи на надзвичайно високу поширеність ОА в популяції, успішне націлення препарату навіть на відносно невелику підгрупу пацієнтів буде здатне змінити життя мільйонів людей.

Перспективні потенційні мішені

Перспективні потенційні мішені для хондропротекції, що наразі активно вивчаються в ході наукових досліджень, включають медіатори оксидативного стресу, метаболізму ліпідів загалом і холестерину зокрема, а також ядерні рецептори.

Висновки

У розумінні патофізіології ОА був досягнутий значний прогрес. Наразі чітко зрозуміло, що хондропротекція має впливати на всі тканини суглоба, а не лише на хрящ. Майбутні підходи мають орієнтуватися на систематичну класифікацію ОА, котра враховуватиме стратифікацію цього захворювання. Покращені визначення підтипів ОА, змістовні кінцеві точки та цілі клінічних досліджень, імовірно, дадуть ученим змогу репозиціонувати чи повторно дослідити наявні терапевтичні засоби, а також прискорити розроблення інноваційних хондропротекторних препаратів. Головною метою хондропротекції має бути забезпечення «правильного лікування» для «правильного пацієнта» в «правильний час».

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Mimpen J.Y., Snelling S.J. Chondroprotective Factors in Osteoarthritis: a Joint Affair. *Current Rheumatology Reports*. 2019; 21: 41. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0840-y>

Переклала з англ. **Олена Зотова**



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс®
по 3 капсули
на добу

**ПОСИЛЕНА
ЗНЕБОЛЯЮЧА
ДІЯ***

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс®
по 2 капсули 3 рази
на добу після прийому їжі



theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00. L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.

НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Поки дослідження потенційно перспективних інноваційних речовин із хондропротекторними властивостями тривають, пацієнти з ОА мають отримувати базисну терапію тими хондропротекторами, що на сьогодні офіційно зареєстровані для застосування при ОА як лікарські засоби. Серед них на особливу увагу заслуговує якісний комбінований препарат Терафлекс®, який містить комбінацію D-глюкозаміну гідрохлориду (500 мг) і натрію хондроїтину сульфату (400 мг) і показаний для застосування в пацієнтів із первинним і вторинним ОА. Глюкозамін чинить селективний вплив на суглобовий хрящ, стимулюючи синтез гіалуронової кислоти синовіоцитами та протеогліканів хондроцитами. Крім того, він здатний пригнічувати утворення пероксидних радикалів і лізосомальних ферментів, які зумовлюють ушкодження хрящової тканини (колагенази та фосфоліпази). Хондроїтин є одним із головних структурних елементів хряща. Він знижує активність запального процесу на ранніх стадіях і таким чином сповільнює дегенерацію хрящової тканини. Доцільність комбінації цих двох хондропротекторів у складі препарату Терафлекс® пояснюється тим, що вони є синергістами та посилюють дію один одного (Бадокін В.В., 2013). Нещодавно виконаний метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень продемонстрував, що хондроїтин здатний послаблювати біль і покращувати функцію суглобів, а глюкозамін – зменшувати скутість (Zhu X. et al., 2018). Завдяки комбінованій дії глюкозаміну та хондроїтину, котрі потенціюють дію один одного, Терафлекс® можна розглядати і як симптоматичний препарат повільної дії, і як структурно-модифікувальний препарат, здатний сповільнювати дегенерацію суглобового хряща та сприяти його регенерації. Терафлекс® призначається по 1 капсулі 3 рази на добу, а рекомендована тривалість лікування становить від 3 до 6 міс.