

Кишковий мікробіом і суглоби: новий погляд на застосування глюкозаміну та хондроїтину при остеоартриті

Сучасні світові тенденції вказують на те, що остеоартрит (ОА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань. На цю недугу страждають більш ніж 10% осіб віком понад 60 років (Bijlsma J.W. et al., 2011; Zhang Y., Jordan J.M., 2010), при цьому жінки більш схильні до розвитку ОА (Pereira D. et al., 2015). Тенденція до зростання поширеності цієї патології пов'язана, зокрема, зі збільшенням очікуваної тривалості життя.

ОА – одна з основних причин болю й інвалідизації в осіб похилого віку. Найчастіше ОА уражає кульшовий (коксартроз) і колінний (гонартроз) суглоби, суглоби кисті (міжфалангові, зап'ястно-п'ястний I пальця). До патологічного процесу залучена не лише хрящова тканина, а й суглобова капсула, синовіальна оболонка, субхондральна кістка, зв'язки та періартикулярні м'язи.

Раніше вважалося, що в основі патогенезу захворювання лежить дегенеративно-дистрофічний процес. Сьогодні доведено, що ураження суглоба при ОА є багатофакторним; причинними факторами можуть виступати травма, запалення, метаболічні порушення, зокрема ожиріння, й інші чинники (Peat G., Thomas E. et al., 2006). Останнім часом дедалі більше привертає увагу стан мікробіому кишечника як важливого патогенетичного фактора початку та прогресування ОА.

Вісь «мікробіом – суглоби»: чи існує залежність?

У системному огляді літератури «Зв'язок мікробіому кишечника та суглобів: наслідки при ОА» (Favazzo L.J. et al., 2019) учені зібрали й узагальнили дані низки досліджень щодо зв'язку між змінами кишкового мікробіому й ОА.

Чітко окреслити здоровий/нормальний стан кишкового мікробіому – складне завдання з огляду на велику кількість факторів (дієта, добові ритми, генетичні особливості, імунний статус та ін.), що впливають на його кількісні та якісні показники (D'Argenio V. et al., 2015; McBurney M.I. et al., 2019; Kurilshikov A. et al., 2017; Deschasaux M. et al., 2018; Shi N. et al., 2017).

Відомо, що кишкова мікрофлора суттєво впливає на здоров'я людини (Van de Guchte M. et al., 2018). У дослідженнях показано, що мікробіом, серед іншого, виконує ендокринну й імунологічну функції (Clarke G. et al., 2014; Lazar V. et al., 2018).

Порушення балансу кишкової флори, своєю чергою, відіграє визначальну роль у розвитку численних захворювань, як-от бічний аміотрофічний склероз, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, ревматоїдний артрит (РА), хвороба Крона, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, остеопороз (Koh A. 2018; Wu H.J., 2010; Blacher E. et al., 2019; Imhann F. et al., 2018; Minter M.R. et al., 2016; Tyagi A.M. et al., 2018). Одним із патогенетичних факторів зазначених хвороб є хронічне місцеве й системне запалення. Доведено, що кишкова мікрофлора бере участь у запальному процесі шляхом індукування продукції прозапальних цитокінів імунними клітинами організму-хазяїна та завдяки продукуванню запальних метаболітів бактерій (Levy M. et al., 2015). Як уже згадувалося, патогенез ОА включає запальний компонент, часто в поєднанні з ожирінням (Hamada D. et al., 2016; Sokolove J. et al., 2013).

Більшість наявних знань про роль кишкової мікробіоти в розвитку запалення в разі вищенаведених захворювань узагальнено поза межами контексту скелетної системи. Утім, останнім часом у низці досліджень було отримано дані, що свідчать про роль кишкової мікрофлори в кістковому гомеостазі, перебігу РА й початку та прогресуванні ОА (Berenbaum F. et al., 2013; Griffin T.M. et al., 2012).

Так, у ранніх роботах із вивчення ролі осі «мікробіом кишечника – суглоб» у гомеостазі та початку й розвитку захворювання вивчали моделі ОА. Було виявлено кореляції між підвищенням рівнів маркерів запалення, в тому числі ліпополісахаридів (ЛПС) бактерій, і вираженістю патологічного процесу в суглобі. На підставі цього можна припустити, що прозапальні метаболіти мікробіому беруть участь у реакції запалення при ОА (Collins K.H. et al., 2015; Huang Z.Y. et al., 2016).

Huang і співавт. (2016) у 25 пацієнтів з ОА колінного суглоба встановили зв'язок між рівнями ЛПС у сироватці крові та синовіальній рідині з активованими макрофагами в капсулі колінного суглоба, звуженням суглобової щілини, утворенням остеофітів і збільшенням бальної оцінки за індексом WOMAC (тобто погіршенням симптомів). Подібні кореляції з можливим дисбактеріозом кишечника спостерігалися в 1444 пацієнтів з ОА кульшового та/або колінного суглоба, котрі взяли участь у Роттердамському дослідженні III фази (Boer C.G. et al., 2017). Було виявлено асоціацію між високими показниками індексу WOMAC і кількістю мікробів у запальних таксонах стрептокока.

Хондропротектори можуть покращити перебіг ОА шляхом впливу на мікробіом кишечника

Якщо існує взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та запальним процесом у суглобах, цікавим і перспективним видається вивчення впливу препаратів із хондропротекторними властивостями на кишкову мікробіоту.

Глюкозамін і хондроїтину сульфат (ХС) у вигляді дієтичних добавок і лікарських препаратів для перорального

прийому, що широко застосовуються в комплексному лікуванні ОА (Sawitzke A.D. et al., 2010; Reichenbach S. et al., 2007; Gabay C. et al., 2019), чинять протизапальний, знеболювальний, антиапоптотичний, протекторний, структурно-модифікувальний ефекти на суглобовий хрящ і кістку (Monfort J. et al., 2008; Henrotin Y. et al., 2012). Проте в шлунково-кишковому тракті всмоктуються лише 10-15% прийнятої дози цих молекул, і вони метаболізуються кишковою мікрофлорою (Ibrahim A. et al., 2012; Adebowale A. et al., 2002; Ronca F. et al., 1998). Крім того, абсорбована фракція змінюється залежно від використання антибіотиків; це дає змогу припустити, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль у біодоступності глюкозаміну та хондроїтину для організму-хазяїна (Shmagel A. et al., 2019).

Оскільки глюкозамін і ХС використовуються бактеріями кишечника (Wang Q. et al., 2017), їх терапевтичний вплив може реалізовуватися через кишкову мікробіоту. Наприклад, глюкозамін і хондроїтин є субстратами для відновлення сульфато-відновних бактерій, які беруть участь у синтезі протизапальних сполук (Benjdia A. et al., 2016; Segarra S. et al., 2016; Jin M. et al., 2010). Також глюкозамін і ХС є важливими компонентами кишкового муцину, що є бар'єром між мікробіотою й кишковою стінкою, та, можливо, впливають на її проникність і мукозний імунітет (Sicard J.F. et al., 2018; Lee H.S. et al., 2009).

Останнім часом з'являється дедалі більше доказів, що глюкозамін і хондроїтин позитивно впливають на стан кишкової мікрофлори.

У системному аналізі (Shmagel A. et al., 2017) учені узагальнили роботи з вивчення впливу глюкозаміну та хондроїтину на кишковий мікробіотний склад у тварин і людей. Відтак, у низці досліджень на людях було показано збільшення відносної чисельності роду *Bacteroides* на тлі прийому цих препаратів (Shang Q. et al., 2016; Tuncil Y.E. et al., 2017; Coulson S. et al., 2017). Слід зазначити, що представники роду *Bacteroides* є найпоширенішими в людському мікробіомі, особливо в осіб, які дотримуються так званої західної дієти з високим умістом м'яса та жиру (David L.A. et al., 2014; Fava F. et al., 2013).

Дослідження впливу глюкозаміну на якісний і кількісний стан мікробіоти кишечника (Coulson et al., 2013) не виявило суттєвих відмінностей у загальному різноманітті мікрофлори після прийому вказаної молекули, проте зафіксовано зменшення абсолютної кількості бактерій родів *Staphylococcus*, *Enterococcus* і *Clostridium*.

У роботі Liu та співавт. (2017) додавання ХС асоціювалося зі зменшенням кількості запальних протеобактерій і збільшенням таксонів роду *Bacteroides*, які блокують спричинене стресом кишкове запалення.

Зважаючи на вищевикладене, терапевтичні стратегії впливу на мікробіом продемонстрували ефективність у сповільненні прогресування патологічних змін у суглобах при ОА. Крім того, ХС і глюкозамін, які мають захисну дію щодо суглобів, можуть впливати на зміну кишкової мікрофлори.

Отже, глюкозамін і хондроїтин при пероральному прийомі можуть чинити сприятливі ефекти на здоров'я суглобів і перебіг ОА, зокрема шляхом модуляції мікробіому кишечника (симбіотичний ефект) (Favazzo L.J. et al., 2019).

На вітчизняному ринку представлений препарат Терафлекс® (компанія «Байер», Німеччина), що містить ХС 400 мг і D-глюкозаміну гідрохлорид 500 мг в одній капсулі. Доцільність комбінації цих двох хондропротекторів у складі Терафлексу пояснюється можливістю потенціювання позитивного ефекту кожного з них, що пов'язано з особливостями фармакологічної дії глюкозаміну та ХС. Як відомо, ХС і глюкозамін чинять неідентичну дію на біль і запалення в тканинах суглоба, зокрема в гіаліновому хрящі, субхондральній кістці та синовіальній оболонці. Вони є синергістами та посилюють дію один одного (Бадокін В.В., 2013). В експериментальному дослідженні на культурі хондроцитів було показано, що глюкозамін пригнічував продукцію окису вуглецю та простагландину E₂. Комбінація глюкозаміну та ХС зменшувала активність медіаторів деградації хряща (Orth M.W. et al., 2002). Симптомно-структурно-модифікувальна активність комбінації цих молекул у пацієнтів з ОА колінного суглоба була встановлена в метааналізі F. Richy та співавт. (2003), у якому вивчали динаміку сумарного індексу WOMAC для оцінювання проявів ОА, а також динаміку розміру суглобової щілини й функціональний стан суглобів.

У групі хондропротекторів також привертає увагу комбінований препарат Терафлекс Адванс®. Поряд із ХС (200 мг) і глюкозаміну сульфатом (250 мг) до його складу входить нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) ібупрофен (100 мг). Механізм дії ібупрофену пов'язаний із неселективною блокадою циклооксигенази-1 і -2, що сприяє зменшенню синтезу простагландинів. Прийом ібупрофену асоціюється зі зменшенням

больового синдрому, ранкової скрутості та збільшенням обсягу рухів у суглобах. Що стосується профілю безпеки ібупрофену, то саме він став одним із найперших НПЗП, який дістав безрецептурний статус (у дозах до 1200 мг/добу) й сьогодні має заслужену репутацію одного з найбезпечніших препаратів цієї групи з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Рациональність поєднання хондроїтину та глюкозаміну з ібупрофеном обґрунтована тим, що хондропротектори потенціюють анагетичну активність останнього. Застосування цієї трикомпонентної комбінації дає змогу швидко усунути біль на початкових етапах лікування та знизити добову дозу НПЗП без зменшення клінічної ефективності терапії.

Вплив НПЗП на кишковий мікробіом

Ібупрофен, на відміну від інших НПЗП, не лише не чинить негативного ефекту на кишкову мікрофлору, а навіть може її покращувати. Так, у дослідженні M.A. Rogers і співавт. (2016) вивчали біорізноманіття та склад мікробіому кишечника після вживання тих чи інших лікарських засобів. Учені мали на меті підтвердити гіпотезу, що мікробіота кишечника реагує на всі ліки, що застосовуються в певний момент часу. На особливу увагу заслуговує стан мікрофлори після прийому НПЗП через їх часте використання в дорослих і здатність зумовлювати шлунково-кишкові побічні реакції, опосередковані пригніченням синтезу простагландинів (Wallace J.L., 2012). Окрім того, низка шлунково-кишкових ускладнень, спричинених прийомом НПЗП, може посилюватися внаслідок дисбактеріозу (Syer S.D., Wallace J.L., 2014; Montalto M. et al., 2013).

У дослідженні за участю 155 осіб, середній вік яких становив 52 роки (діапазон – від 19 до 88 років, 66% – жінки) було показано, що найчастіше протягом 30 днів приймалися НПЗП – 40% учасників вживали засоби цієї групи. Наступним найбільш використовуваним класом ліків були антибіотики (14,8% пацієнтів), далі йшли антидепресанти (13,5%). Лише 16,8% учасників не приймали жодних препаратів протягом останнього місяця, 14,8% уживали тільки 1 препарат.

Щодо прийому НПЗП є дані, що несприятливий вплив представників зазначеної групи різниться залежно від конкретного препарату. Наприклад, кетопрофен, напроксен і кеторолак мають тенденцію виявляти агресивніші ефекти на шлунково-кишковий тракт, ніж ібупрофен або целекоксиб (Castellsague J. et al., 2012; Lewis S.C. et al., 2002; Lapeyre-Mestre M. et al., 2013).

Стосовно впливу НПЗП на кишкову мікробіоту дослідники виявили такі асоціації: в осіб, які приймали ібупрофен, спостерігалось підвищення титрів родин *Propionibacteriaceae*, *Rikenellaceae* та ін. порівняно з тими, хто не отримував НПЗП, і хворими, котрі застосовували напроксен (рис.).

Цікаво, що в разі використання пацієнтами целекоксибу мікробіотний профіль був подібний до такого в пацієнтів, які вживали ібупрофен, і збагачувався бактеріями родини *Acidaminococcaceae* й ентеробактеріями.

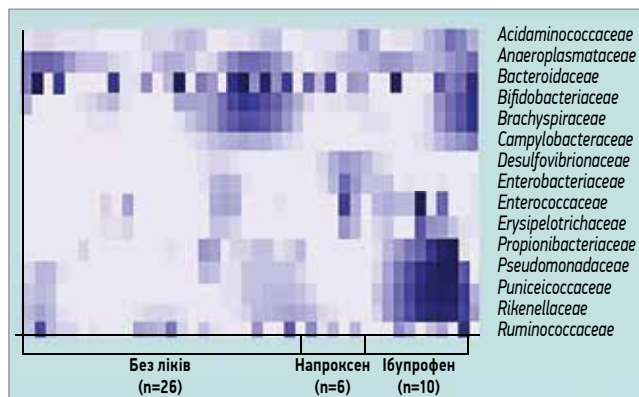


Рис. Теплова карта бактеріальних родин: відмінності у відносному вмісті залежно від застосування НПЗП порівняно з групою осіб, які не отримували ліків

Висновки

Терафлекс® і Терафлекс Адванс® здатні чинити протизапальну, знеболювальну, антиапоптотичну, протекторну, структурно-модифікувальну дію на суглобовий хрящ і субхондральну кістку. Згідно з новими даними, одним із можливих механізмів лікувальної дії хондропротекторів може бути їх позитивний вплив на якісний і кількісний стан мікрофлори кишечника. Це є надзвичайно перспективним не лише в підходах до терапії ОА, а й у контексті профілю безпеки такого лікування, зокрема щодо шлунково-кишкових ускладнень.

Нині відкривається цілий пласт потенційно значущих нових даних щодо застосування препаратів Терафлекс® і Терафлекс Адванс®, а також щодо ширшого розуміння механізмів їхньої дії. Безперечно, необхідне подальше ретельне вивчення впливу хондропротекторів глюкозаміну й хондроїтину та НПЗП ібупрофену на кишковий мікробіом.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



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

- Терафлекс®
по 3 капсули
на добу

**ПОСИЛЕНА
ЗНЕБОЛЮЮЧА
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 «Байєр», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.