НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТА, РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

© Л.И. Алексеева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

В статье освещены современные данные по распространенности и патогенезу остеоартрита (ОА), представлено новое определение заболевания. Приведены результаты изучения гетерогенности остеоартрита, его связи с ожирением и метаболическим синдромом, подчеркнуто, что ожирение – это один из основных факторов развития и более быстрого прогрессирования остеоартрита, а наличие метаболического синдрома не только увеличивает риск развития заболевания, но и обуславливает тяжесть течения болезни, причем отмечается, что при увеличении компонентов метаболического синдрома возрастает тяжесть остеоартрита. Так, гиперурикемия ассоциируется с наличием остеофитов и прогрессией остеоартрита, гипергликемия – с выраженностью клинических проявлений заболевания и рентгенологической прогрессией. Большое внимание уделено лечению больных остеоартритом, приведены обновленные в 2019 году пошаговые рекомендации по лечению ОА коленных суставов для реальной клинической практики, созданные Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита, в которых впервые симптоматические препараты замедленного действия отнесены к базисным средствам в лечении остеоартрита. Приведены данные об эффективности некоторых препаратов из этой группы. Так, гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон), имеющий в своем составе фармакологически качественный хондроитин сульфат при внутримышечном введении обладает выраженным действием на симптоматику, а при длительном применении – замедляет прогрессию остеоартрита, а многоцентровое открытое проспективное исследование диацереина (Диафлекса) у больных с остеоартритом коленных суставов в сочетании с метаболическим синдромом показало, что на фоне терапии достаточно быстро и значимо снижаются болевой синдром, скованность, улучшается функциональное состояние суставов и качество жизни пациентов. Кроме этого, продемонстрировано позитивное влияние препарата на некоторые компоненты метаболического синдрома: достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Остеоартрит; ожирение; метаболический синдром; диацерин; НПВП*

NEW IDEAS ABOUT THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS, THE ROLE OF METABOLIC DISORDERS

© Lyudmila I. Alekseeva

Research Institute of Rheumatogy named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia

The article highlights the current data on the prevalence and pathogenesis of osteoarthritis (OA), presents a new definition of the disease, research results on the heterogeneity of OA, its relationship with obesity and metabolic syndrome. Obesity is one of the main factors in the development and more rapid progression of OA, and the presence of metabolic syndrome not only increases the risk of developing the disease, but also determines its severity. It is noted that with an increase of the components of the metabolic syndrome, the severity of OA increases. Therefore, hyperuricemia is associated with the presence of osteophytes and the progression of osteoarthritis, hyperglycemia - with the severity of the clinical manifestations and radiological progression. Much attention is given to the treatment of patients with OA and The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recommendations for the treatment of knee joints OA updated in 2019. In which for the first time a symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) are assigned as the basis in the treatment of OA. The data on the effectiveness of some drugs from this group are presented. The glycosaminoglycan-peptide complex, which contains pharmacologically high-quality chondroitin sulfate when administered intramuscularly, has a significant effect on the symptoms, and in case of continued use, slows the progression of OA. The multicenter open-label prospective study of diacerein in patients with knee-joint OA combined with metabolic syndrome showed that during therapy pain syndrome and stiffness are reduced, and functional condition of the joints and quality of life of patients improves quickly and significantly. In addition, the positive effect of the drug on some components of the metabolic syndrome was demonstrated: a significant decrease in body mass index, low density lipoproteins, triglycerides, glucose and uric acid.

KEYWORDS: *osteoarthritis; obesity; metabolic syndrome; diacetylrhein; anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal.*

© Russian Association of Endocrinologists, 2019
Received: 07.07.2019. Accepted: 17.07.2019.

Остеоартрит (ОА) представляет собой самую частую форму артрита, распространенность которого увеличивается, прежде всего, в связи с постарением населения и эпидемией ожирения. Заболевание характеризуется болями в суставах и тугоподвижностью, приводящими к нарушению функции суставов и ухудшению качества жизни. ОА коленных и тазобедренных суставов занимают 11 место в списке заболеваний, вызывающих общую нетрудоспособность, в связи с чем происходит увеличение затрат на ведение таких больных. Так, в США с 1990 по 2010 гг. затраты увеличились на 64%. В России распространенность ОА уже достигает 13% и наблюдается дальнейший ее рост (рис. 1) [1]. Долгое время ОА рассматривался как неизбежный процесс, связанный только с возрастом, или как болезнь изнашивания (wear and tear) гиалинового хряща, т.е. дегенеративное, а не воспалительное заболевание. И только в последнее время стало понятно, что воспаление играет существенную роль и в инициации ОА и в его прогрессии (рис. 2) [2-7]. Клетки всех тканей сустава (хондроциты, синовиоциты и пр.) продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, вызывая и поддерживая субклиническое воспаление.

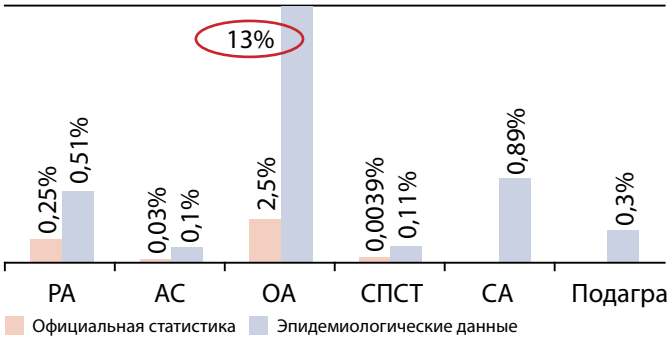
Рис. 1. Распространенность ОА: 11–13% в популяциях разных стран

Распространенность РЗ в СССР (1988 г.)

50 000 чел. в 8 центрах СССР	
50 000 чел. в центрах СССР	0,42%
Анкилозирующий спондилит	0,05%
Остеоартроз	6,4%
- в возрасте старше 55 лет	20%
Подагра	0,1%

Л.И. Беневоленская

Распространенность РЗ в России (2011 г.)



Заболевание	Заболеваемость на 100 000 населения (2014 г.	Процент от всего населения	Рост заболеваемости за 5 лет (2010 – 2014 гг.)
Остеоартрит	3 618,2	3,62%	+12,1%

[1] Балабанова Р.М, Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т.54. — №3. — С.266–270. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes S.F. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014 Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):266-270. (In Russ.)].

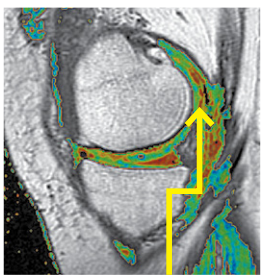
Сокращения: РА – ревматоидный артрит; АС - анкилозирующий спондилит; ОА - остеоартроз; СПСТ - системные поражения соединительной ткани; СА - спондилоартрит.

Рис. 2. Разрушение хряща при ОА

Ремоделирование матрикса хряща
- Матриксные металлопротеазы 1,3,9 и 13
- ADAMTS 4 и 5
- Катепсин К
- Сериновые протеазы (HTRA-1)
- Цитокины (ИЛ 1,6,7,8,17,18, онкостатин М)
- Хемокины (ИЛ 8, связанный с ростом онкоген α,γ, моноцитарный белок хемотаксиса 1, RANTES)
- Лейкотриены, простагландины, S100 протеин, TGFα

«Микрокристаллический стресс»
- Трансглютаминаза
- Неорганический фосфат
- Толл – подобные рецепторы
- NLRP3 (инфламмасома)

Механический стресс



Апоптоз, аутофагия, некроптоз хондроцитов
- ↓HMGB-2 (группа белков высокой мобильности)
- ↓активности аутофагии
- ↑кислородных радикалов
- ↑активности нитроксидсинтаз

Формирование остиофитов
- TGFβ
- BMP 2

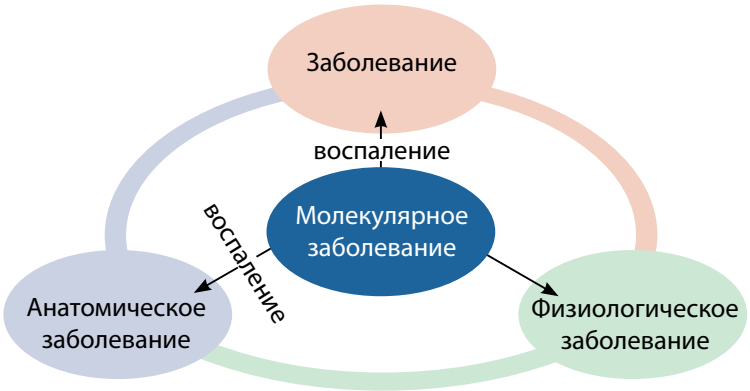
Снижение регенерации матрикса хряща

Падение активности
- IFG-1
- TGFβ
- BMP-7
- FGF-18

Гипертрофия хондроцитов
- RUNX-2 (фактор транскрипции)
- HIF-2α (индуцируемый гипоксией фактор)
- Wnt/β catenin (сигнальный путь активации катенина β)
- ИЛ-8

[2] Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. Biorheology. 2002;39(1-2):237-246. PMID: 12082286
[3] Malemud CJ. Cytokines as Therapeutic Targets for Osteoarthritis. BioDrugs. 2004;18(1):23-35. doi: 10.2165/00063030-200418010-00003
[4] Blom A, van der Kraan P, van den Berg W. Cytokine Targeting in Osteoarthritis. Curr Drug Targets. 2007;8(2):283-292. doi: 10.2174/138945007779940179
[5] Fan Z, Söder S, Oehler S, et al. Activation of Interleukin-1 Signaling Cascades in Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. Am J Pathol. 2007;171(3):938-946. doi: 10.2353/ajpath.2007.061083
[6] Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. Cell. 1994;78(6):915-918. doi: 10.1016/0092-8674(94)90266-6
[7] Daneshia M, Yao JQ. The Interleukin 1β Pathway in the Pathogenesis of Osteoarthritis. J Rheumatol. 2008;35(12):2306-2312. doi: 10.3899/jrheum.080346

Рис. 3. Новое определение остеоартрита



Адаптировано из: [8] Mobasheri A, Bay-Jensen A-C, van Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). Osteoarthr Cartil. 2017;25(2):199-208. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016
[9] Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. Osteoarthr Cartil. 2015;23(8):1233-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036

Расширение наших знаний о патогенезе болезни привело к созданию нового определения: «ОА – заболевание суставов, при котором возникают клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса при макро- и/или микро- повреждениях, активирующих ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая, – и это впервые прозвучало в определении, – провоспалительные пути иммунной системы». Однако первоначально изменения происходят на молекулярном уровне вследствие ненормального метаболизма в тканях сустава с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями, захватывающими все ткани сустава: деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава, приводящими к развитию заболевания (рис. 3) [8, 9].

Многообразие факторов риска, патогенетических путей развития ОА объясняет гетерогенность заболевания, например, известно, что ожирение – это один из основных факторов развития и более быстрого прогрессирования ОА [10, 11]. Сама жировая ткань представляет собой самостоятельный секреторный орган, который продуцирует разные биологические активные вещества с различными эффектами. Лептин, резистин, висфатин способны увеличивать катаболические процессы в хряще и повышать синтез провоспалительных медиаторов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.) в разных тканях сустава, поддерживая низкоинтенсивное воспаление. Более того, появляются данные о большем влиянии метаболического синдрома (МС) на возникновение ОА по сравнению с простым ожирением. В недавно опубликованном метаанализе, в котором анализировались данные 3202 больных с МС и 20 968 лиц без МС установлено возрастание шанса развития ОА более чем в 2 раза у пациентов с МС (отношение шансов (ОШ) 2,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38-3,64) [12]. Различные метаболические нарушения при МС ассоциируются не только с абдоминальным или висцеральным ожирением, но и с инсулинорезистентностью (ИР), что обусловлено влиянием инсулина на углеводный, жировой и белковый обмен, приводя к развитию МС, а все основные составляющие МС (рис. 4) [13] рассматриваются, в свою очередь, как факторы риска развития ОА, причем тяжесть течения ОА возрастает при их сочетании. В Японии [14] в трехлетнем исследовании продемонстрировано, что наличие двух компонентов МС повышает шанс развития ОА коленных суставов в 2,8 раза (p=0,039), а трех - в 9,8 раза (p<0,001).

Компоненты МС как по отдельности, так и совместно могут участвовать в патофизиологии ОА [15], способствуя синтезу различных медиаторов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.), нарастанию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, что в конечном итоге приводит к воспалению, апоптозу хондроцитов [16] и развитию ОА, который в связи с этим выделяется в определенный фенотип ОА - метаболический [17].

Рис. 4. Метаболический синдром

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности перефирических тканей к инсулину и гиперинсуленимией, которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию.

[13] Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Доктор.Ру. – 2010. – №3. – С.15-18. [Mychka VB, Zhernakova YuV, Chazova IYe. Society of Cardiology of the Russian Federation: Guidelines on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2nd revision). Doktor.ru. 2010;(3):15-18. (In Russ.)].

Подтверждением этого служат работы по ассоциации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови с развитием и прогрессированием ОА [16].

Появляются данные о взаимосвязи гиперурикемии (ГУ) с наличием остеофитов и прогрессией ОА [18], например, шанс быстрой прогрессии (сужение суставной щели за 2 года более чем на 0,5 мм) коленных суставов выше у пациентов с высокими значениями мочевой кислоты [19]. Кроме того, у больных с ГУ повышены значения ИЛ-18 и ИЛ-1β в синовиальной жидкости, способствующие деградации хряща, по сравнению с пациентами с нормальными показателями мочевой кислоты.

Существуют ассоциации между уровнем глюкозы в сыворотке крови и рентгенологическим/симптоматическим ОА коленных суставов. При гипергликемии шанс рентгенологического ОА возрастал в 2 раза (ОШ=1,95; 95% ДИ 1,08-3,59) и в 3 раза – манифестного (ОШ=2,77; 95% ДИ 1,13-6,76) [20].

МС утяжеляет клинические проявления ОА. У больных с МС выявляются более высокие значения боли, функциональной недостаточности и утренней скованности в суставах [21]. Снижение массы тела, особенно при приеме препаратов, способствующих уменьшению веса, ведет к уменьшению клинических проявлений ОА коленных суставов: уменьшению боли и улучшению функционального состояния, улучшает качество жизни пациентов.

Важной особенностью ОА является проблема коморбидности, уровень которой при ОА значительно выше, чем при других ревматических заболеваниях. Фактор коморбидности необходимо принимать во внимание при разработке тактики лечения пациентов с ОА, поскольку при данном заболевании повышается риск тяжелых заболеваний, таких как поражение желудочно-кишечного тракта, склонность к тромбообразованию, ишемическая болезнь сердца, грыжа диафрагмы и т.п. Более того, коморбидность повышает риск развития ОА и появления хронической боли [22].

Лечение ОА включает комбинацию фармакологических и нефармакологических методов, отраженных в различных рекомендациях по ведению больных ОА, и направлено, прежде всего, на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и, конечно, на предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания, что в итоге способствует улучшению качества жизни больных.

Рекомендации по лечению ОА коленных суставов для реальной клинической практики были созданы Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) [23], в них было представлено пошаговое назначение различных лекарственных методов, в 2019 г. эти рекомендации были обновлены (рис. 5) [24]. Еще раз была подчеркнута необходимость комплексного немедикаментозного и медикаментозного лечения ОА. Препараты, назначаемые на 1 этапе (симптоматические препараты замедленного действия – СПЗД), были отнесены к базисным средствам в лечении ОА. Результаты метаанализов плацебо-контролируемых исследований СПЗД показали, что глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС), диацереин, неомыляемые соединения авокадо/соя обладают положительным действием при ОА [25]. ESCEO рекомендуют использование этих препаратов, но только фармацевтически качественных.

ХС вызывает значительное уменьшение боли, помимо этого, препарат способен замедлять прогрессирование ОА, что нашло подтверждение и в последующих работах [26]. Гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон), имеющий в своем составе фармакологически качественный ХС, при внутримышечном введении обла-

Рис. 5. ESCEO алгоритм рекомендаций для лечения остеоартрита [24]

Комбинация немедикаментозных и фармакологических методов
Основной набор: образование, снижение веса, лечебная физкультура

Парацетамол<3г, коротко Хондроитин сульфат Глюкозамин сульфат Диацереин Неомыляемые соединения авокадо/соя ⇩ Локальные средства	Реабилитолог Нормализация биомеханики Ортезы, стельки, ходьба, Термальные методы Чрезкожная стимуляция	**Шаг 1** Базисное лечение
Персистирующая симптоматика		
НПВП с учетом нежелательных явлений со стороны ЖКТ, ССС, почек ⇩ в/с гиалуроновая кислота в/с кортикостероиды		**Шаг 2** При персистирующей симптоматике
Персистирующая симптоматика		
Короткие курсы опиоидов Дулоксетин		**Шаг 3** Последние фармпопытки
Персистирующая симптоматика		
Тотальное эндопротезирование Эндопротезирование отдельных частей сустава		**Шаг 4** Хирургическое лечение

дает выраженным действием на симптоматику ОА, а при длительном применении – замедляет прогрессию болезни (рис. 6-8) [27-34].

Учитывая роль ожирения и метаболических нарушений при ОА, среди всех препаратов СПЗД вызывает интерес диацереин, поскольку накапливаются данные не только о его влиянии на ОА, но и на некоторые метаболические нарушения. Действие препарата реализуется через ингибицию активации ИЛ-1 и связанных с ним сигнальных путей (киназ - MAPK/ERK) за счет значительного снижения как продукции ICE (IL-1β превращающий фермент/каспаза-1 - ответственна за превращение предшественника IL-1β в нативную форму), так и числа рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [35]. Кроме этого, диацереин снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и пр.), оксида азота, металлопротеиназ и т.д., улучшая течение не только ОА, но и некоторых компонентов МС.

Проведенное нами девятимесячное многоцентровое открытое проспективное исследование диацереина

Рис. 6. РУМАЛОН – Механизмы действия

В 1 мл содержится 2,5 мг активного концентрата гликозаминогликан-пептидного комплекса, состоящего из:

- 64,5 % хондроитин-4-сульфата
- 16,5 % хондроитин-6-сульфата
- 9,5 % хондроитина
- 4,0 % кератан-сульфата
- 3,4 % дерматан-сульфата
- 2,1 % гиалуроната[1]

Анаболический – стимулирует синтез:

протеогликанов[1]

коллагена II типа[1]

гиалуроновой кислоты[1]

белков, необходимых для формирования полноценного матрикса хряща[2]

Антикатаболический – препятствует разрушению:

за счет ингибирования активности: гиалуронидазы, коллагеназы, матриксной металлопротеиназы, гранулоцитарной эластазы, β-глюкуронидазы[3]

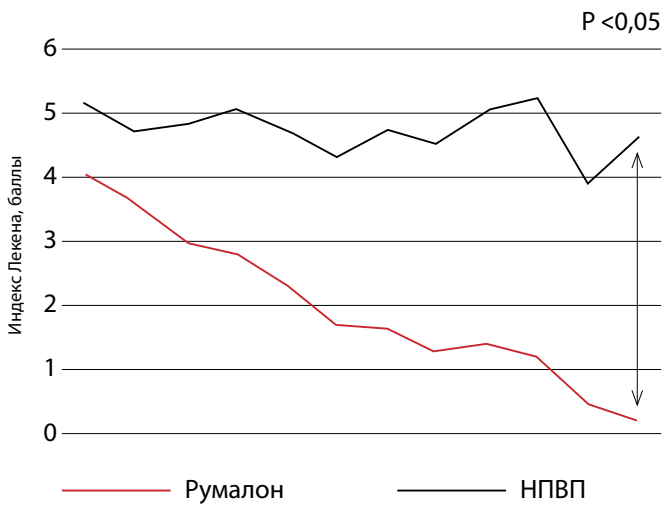
увеличивая активность тканевого ингибитора металлопротеиназы[4]

внутриклеточных структур, возникающих после применения глюкокортикоидов, способствуя сохранению нормальной морфологии и функции хондроцитов[5]

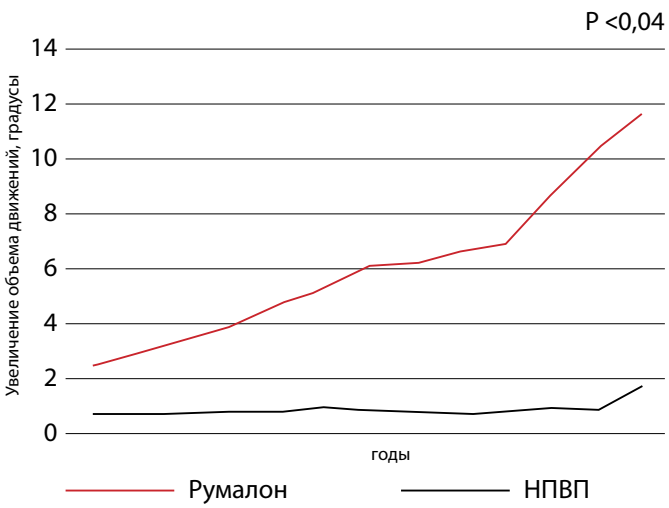
1. [27] Pavelká K, Gatterová J, Gollerova V, Urbanová Z, Sedlácková M, Altman R. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon®) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. Osteoarthr Cartil. 2000;8(5):335-342. doi: 10.1053/joca.1999.0307
2. [28] Jay Bollet A. Stimulation of Protein–Chondroitin Sulfate Synthesis by Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. Arthritis Rheum. 1968;11(5):663-673. doi: 10.1002/art.1780110509
3. [29] Burkhardt D, Ghosh P. Laboratory evaluation of antiarthritic drugs as potential chondroprotective agents. Semin Arthritis Rheum. 1987;17(2 Suppl 1):3-34. PMID: 3333893
4. [30] Howell DS, Altman RD. Cartilage repair and conservation in osteoarthritis. A brief review of some experimental approaches to chondroprotection. Rheum Dis Clin North Am. 1993;19(3):713-724. PMID: 8210583
5. [31] Annefeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon®) on articular cartilage of the rat in vivo. Clin Rheumatol. 1987;6(3):340-349. doi: 10.1007/BF02206832

Рис. 7. Симптоматическая эффективность Румалона

Достоверное улучшение суммарного индекса Лекена по сравнению с контрольной группой у пациентов с гонартрозом



Значимое увеличение объема движения в коленном суставе по сравнению с контрольной группой

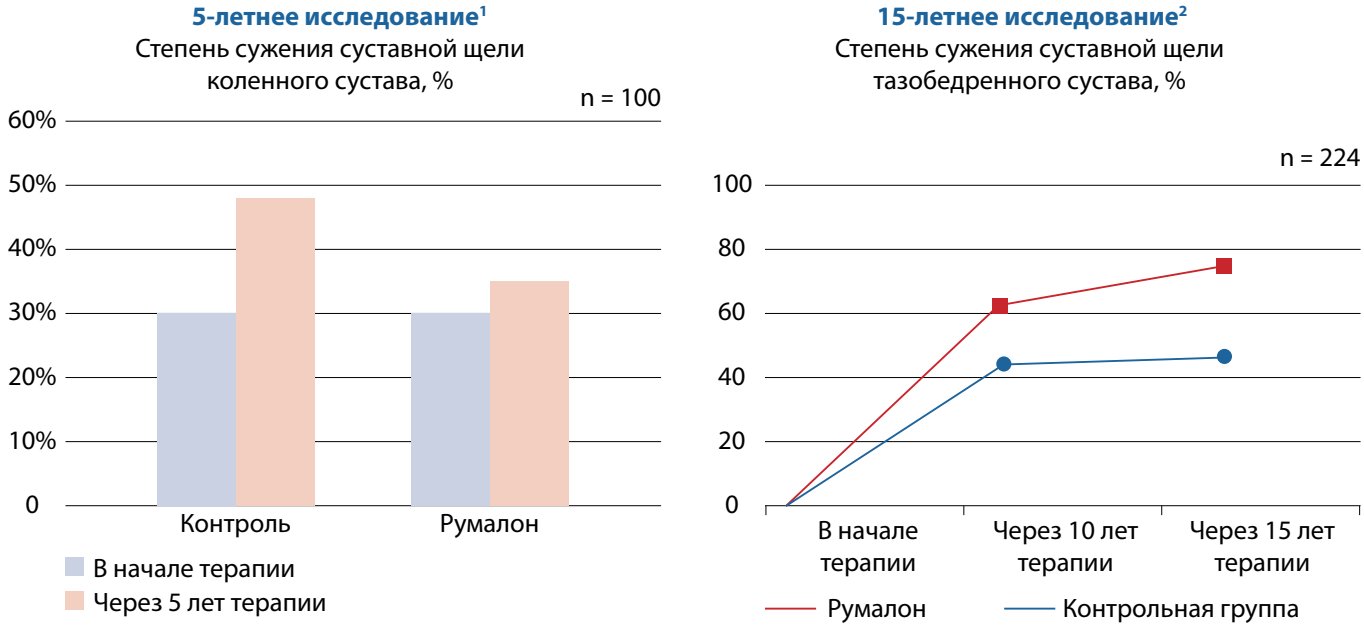


[27] Pavelká K, Gatterová J, Gollerova V, Urbanová Z, Sedlácková M, Altman R. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon®) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. Osteoarthr Cartil. 2000;8(5):335-342. doi: 10.1053/joca.1999.0307

[32] Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение Румалона при гонартрозе // Терапевтический архив. — 1997. — №5. — С.64-66. [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Primenenie Rumalona pri gonartroze. Therapeutic archive. 1997;(5):64-66. (In Russ.)].

Рис. 8. РУМАЛОН: Структурно-модифицирующий эффект

По данным длительных международных клинических исследований РУМАЛОН достоверно замедляет сужение суставной щели коленных и тазобедренных суставов



1. [33] Rejholec V. Long-term studies of antiosteoarthritic drugs: an assessment. Semin Arthritis Rheum. 1987;17(2 Suppl 1):35-53. PMID: 3333894
2. [34] Rejholec V, Králová M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon ®. Aktuelle Rheumatol. 1984;9(S 2):139-148. doi: 10.1055/s-2008-1048133

у больных с ОА коленных суставов в сочетании с МС показало, что на фоне терапии достаточно быстро и значимо снижаются болевой синдром, скованность, улучшается функциональное состояние суставов и качество жизни пациентов. Кроме этого, продемонстрировано позитивное влияние препарата на некоторые компоненты МС: достоверное снижение ИМТ, уровней ЛПНП, ТГ, глюкозы и мочевой кислоты (рис. 9) [36].

На первом этапе лечения при небольших болях в суставах и с учетом медленного развития эффекта СПЗД назначался парацетамол, но, принимая во внимание увеличивающиеся данные о повышении частоты развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, почек и печени при длительном его применении, препарат рекомендовано назначать короткими курсами и в дозе, не превышающей 3,0 в сутки.

Помимо парацетамола, рекомендуется назначение локальных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до назначения пероральных НПВП, поскольку они обладают умеренным действием на боль, сравнимым с эффектом пероральных НПВП и лучшим профилем безопасности из-за низкой системной адсорбции, особенно по отношению к ЖКТ.

При персистирующей боли рекомендуются системные НПВП, применение которых ассоциируется с широким диапазоном токсичности со стороны ЖКТ,

Рис. 9. Многоцентровое открытое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности диацерина (Диафлекс Рофмарм) у пациентов с остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом

Диацерин:
- Уменьшает боль в суставах
- Снижает ИМТ у пациентов с ожирением
- Улучшает показатели липидного обмена: ↓ ЛПНП на 12%, ↓ ТГ на 10%
- Обладает гепатопротекторным эффектом: ↓ АСТ и АЛТ
- Улучшает показатели углеводного обмена: ↓ глюкозы натощак и ↓ HbA1
- Снижает уровень молочной кислоты

Показатель	Визит 1	Визит 4	p	Динамика
ИМТ, M±δ, кг/м^2	35,2±5,3	34,9±5,2	0,005	
Мочевая кислота, мколь/л	346	312	0,02	
ЛПНП, ммоль/л	3,3	3,04	0,001	
ТГ, ммоль/л	1,9	1,8	0,01	
АСТ, ед/л	28	23,9	0,049	
АЛТ, ед/л	26	23,9	0,07	

[36] Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-163. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. Rheumatol Sci Pract. 2018;56(2):157-163. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163

сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, поэтому предлагается осторожный подход к назначению НПВП и ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с учетом индивидуальных характеристик пациента и ограничением длительности применения препаратов: интермиттирующего или курсового, для минимизации нежелательных явлений.

Препараты гиалуроновой кислоты (ГУК), предназначенные для внутрисуставного введения в качестве «протеза» синовиальной жидкости, рекомендуются больным с коморбидностью, или не ответивших на проводившуюся терапию, или из-за противопоказаний к НПВП [37]. Однако появляются данные о различных механизмах действия ГУК и роли этого метода в лечении больных ОА, создаются комбинированные препараты, например, содержащие натрия гиалуронат и ХС.

Опиоиды рекомендуются только при очень сильной боли, при неэффективности предыдущего лечения, но только на короткий период времени, поскольку их применение может вызывать нежелательные явления со стороны ЖКТ и центральной нервной системы.

При ухудшении качества жизни и отсутствии эффекта от терапевтических методов рекомендуется оперативное лечение.

Таким образом, изменение наших представлений о развитии ОА, понимание того, что ОА представляет собой гетерогенное состояние, что метаболические нарушения играют существенную роль и в развитии, и в прогрессии болезни, дают возможность поиска новых подходов к лечению ОА и заставляют по-новому посмотреть на уже хорошо известные и зарекомендовавшие себя лекарственные средства, которые с успехом могут применяться при определенных фенотипах ОА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива. Дополнительных источников финансирования не было.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т.54. — №3. — С.266–270. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes S.F. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014 Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):266-270. (In Russ.)].
2. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 2002;39(1-2):237-246. PMID: 12082286
3. Malemud CJ. Cytokines as Therapeutic Targets for Osteoarthritis. *BioDrugs.* 2004;18(1):23-35. doi: 10.2165/00063030-200418010-00003
4. Blom A, van der Kraan P, van den Berg W. Cytokine Targeting in Osteoarthritis. *Curr Drug Targets.* 2007;8(2):283-292. doi: 10.2174/138945007779940179
5. Fan Z, Soder S, Oehler S, et al. Activation of Interleukin-1 Signaling Cascades in Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. *Am J Pathol.* 2007;171(3):938-946. doi: 10.2353/ajpath.2007.061083
6. Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell.* 1994;78(6):915-918. doi: 10.1016/0092-8674(94)90266-6
7. Daheshia M, Yao JQ. The Interleukin 1β Pathway in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2306-2312. doi: 10.3899/jrheum.080346
8. Mobasheri A, Bay-Jensen A-C, van Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthr Cartil.* 2017;25(2):199-208. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016
9. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cartil.* 2015;23(8):1233-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036
10. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open.* 2015;5(12):e007568. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007568
11. Fu Y., Griffin T.M. Obesity, Osteoarthritis and Aging: The Biomechanical Links. In: Gefen A., Benayahu D., editors. The Mechanobiology of Obesity and Related Diseases. Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials, vol 16. Springer, Cham; 2014. p.181-201. doi: 10.1007/8415_2014_178
12. Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2016;2016:1-7. doi: 10.1155/2016/7242478
13. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Доктор.Ру. – 2010. – №3. – С.15-18. [Mychka VB, Zhernakova YuV, Chazova IYe. Society of Cardiology of the Russian Federation: Guidelines on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2nd revision). *Doktor.ru.* 2010;(3):15-18. (In Russ.)].
14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthr Cartil.* 2012;20(11):1217-1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006
15. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop.* 2016;13(4):347-351. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029
16. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(2):131-140. doi: 10.1111/1756-185X.13061
17. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2
18. Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016;36(4):567-573. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7
19. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al. Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. Gefen A, Benayahu D, eds. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1213-1220. doi: 10.1002/art.40069
20. Hart DJ, Doyle D V, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. Gefen A, Benayahu D, eds. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1118-1123. PMID: 7674240
21. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром // Фарматека. — 2015. — №17. — С.15–19. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoartroz i metabolicheskii sindrom. *Farmateka.* 2015;(17):15-19. (In Russ.)]
22. Lee KM, Chung CY, Sung KH, et al. Risk Factors for Osteoarthritis and Contributing Factors to Current Arthritic Pain in South Korean Older Adults. Gefen A, Benayahu D, eds. Yonsei Med J. 2015;56(1):124. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.124
23. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):253-263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
24. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;35(12):2306-2312. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

25. Singh JA, Wilt T, MacDonald R. Chondroitin for osteoarthritis. In: Singh JA, editor. Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials. Cochrane Database of Systematic Reviews. Vol 56. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006:124. doi: 10.1002/14651858.CD005614
26. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(1):22-27. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017
27. Pavelká K, Gatterová J, Gollerova V, Urbanová Z, Sedlácková M, Altman R. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon®) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthr Cartil.* 2000;8(5):335-342. doi: 10.1053/joca.1999.0307
28. Jay Bollet A. Stimulation of Protein–Chondroitin Sulfate Synthesis by Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. *Arthritis Rheum.* 1968;11(5):663-673. doi: 10.1002/art.1780110509
29. Burkhardt D, Ghosh P. Laboratory evaluation of antiarthritic drugs as potential chondroprotective agents. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17(2 Suppl 1):3-34. PMID: 3333893
30. Howell DS, Altman RD. Cartilage repair and conservation in osteoarthritis. A brief review of some experimental approaches to chondroprotection. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19(3):713-724. PMID: 8210583
31. Annefeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon®) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol.* 1987;6(3):340-349. doi: 10.1007/BF02206832
32. Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение Румалона при гонартрозе // Терапевтический архив. — 1997. — №5. — С.64-66. [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Primenenie Rumalona pri gonartroze. Therapeutic archive. 1997;(5):64-66. (In Russ.)].
33. Rejholec V. Long-term studies of antiosteoarthritic drugs: an assessment. Semin Arthritis Rheum. 1987;17(2 Suppl 1):35-53. PMID: 3333894
34. Rejholec V, Králová M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Aktuelle Rheumatol.* 1984;9(S 2):139-148. doi: 10.1055/s-2008-1048133
35. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104
36. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т.56. — №2. — С.157-163. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):157-163. (In Russ.)].
37. Honvo G, Reginster J-Y, Rannou F, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Singh JA, ed. *Drugs Aging.* 2019;36(S1):101-127. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Людмила Ивановна Алексеева, д.м.н. **[Lyudmila I. Alekseeva,** MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д.34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7017-0898; eLibrary SPIN: 4714-8572; e-mail: braell@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №2. — С.75-82. doi: https://doi.org/10.14341/omet10274

TO CITE THIS ARTICLE:

Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. Obesity and metabolism. 2019;16(2):75-82. doi: https://doi.org/10.14341/omet10274