

О.М. Масик¹
 М.І. Швед¹
 Н.В. Козій²

¹Тернопільський державний
 медичний університет
 ім. І.Я. Горбачевського

²Рівненська центральна
 міська лікарня

Ключові слова: анкілозивний
 спондилоартрит, лікування,
 хондропротектори.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦЕНТРАЛЬНУ ФОРМУ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛОАРТРИТУ

Резюме. У статті теоретично обгрунтовані перспективи застосування хондропротекторів для лікування хворих на анкілозивний спондилоартрит.

ВСТУП

Незважаючи на те що останнім часом відбулися суттєві зрушення у вивченні всіх аспектів виникнення, перебігу та лікування хворих на анкілозивний спондилоартрит (АС), ряд кардинальних висновків для успішного супроводу цих пацієнтів більшою чи меншою мірою не відповідають потребам. Поряд з етіологією, патогенезом та проблемою ранньої діагностики АС передусім це стосується медикаментозного лікування.

Згідно з удосконаленими рекомендаціями Робочої групи з розробки оціночних стандартів для хворих на АС (ASAS) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо ведення цих хворих засобами першої лінії є нестероїдні протизапальні препарати, рекомендовані усім пацієнтам з болем та скутістю (Zochling J. et al., 2006). На сьогодні є переконливі свідчення (1b рівень доказовості), що нестероїдні протизапальні препарати зменшують вираженість болю у хребті та периферичних суглобах, покращують функціональну здатність, є дані про їх можливі хворобомодифікуючі властивості при тривалому застосуванні. Блокатори фактора некрозу пухлин (ФНП)- α рекомендовані пацієнтам з постійно високою активністю захворювання, толерантного до лікування нестероїдними протизапальними препаратами. Таким чином, є лише дві групи препаратів, схвалених для симптоматичного і, можливо, патогенетичного лікування хворих на АС (слід наголосити, що висока вартість лікування (приблизно 13 000 дол. США на рік) обмежує застосування блокаторів ФНП- α навіть в економічно розвинутих країнах).

Тактика лікування нестероїдними протизапальними препаратами полягає в необмежено тривалому їх застосуванні пацієнтами з клінічними та/чи лабораторними критеріями активності захворювання в суб- або максимальних дозах, потребує індивідуального підбору медикаментозного засобу. Разом з тим, незважаючи на всі зусилля щодо адекватного добору нестероїдних протизапальних

препаратів хворим на АС, приблизно в половині випадків активність захворювання зберігається. Враховуючи те, що саме активність запалення, її ступінь і тривалість є найвагомим інтегральним фактором прогресування недуги, слід визнати, що лікування суттєвої частини пацієнтів не відповідає меті (сповільнення чи запобігання прогресуванню деструктивних змін локомоторного апарату).

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПАТОГЕНЕЗ АС

Отримані на сьогодні гістопатологічні та імуногістологічні дані свідчать про те, що ентезит як запалення ентезису (місця прикріплення сухожилля, зв'язки, капсули або фасції до кістки) є специфічним проявом АС (Ball J., 1971). Ним уражаються синартрози, симфізи, діартрози, а також екстраартикулярні ентезиси. Більшість дослідників висловлюють припущення, що ентезиальний волокнистий хрящ є головним і первинним місцем патологічного процесу у хворих на АС (Braun J. et al., 2000; Maksymowych W.P., 2000). Це стосується не лише волокнистого, але й хряща, дотичного до кістки. Морфологічно ентезит проявляється запальною клітинною інфільтрацією лімфоцитами, плазматичними клітинами та лейкоцитами з поліморфними ядрами і супроводжується ерозіями з явищами ебурнації. Місцем первинної локалізації ентезиту зазвичай є клубово-крижові суглоби, проте поширені також інші ділянки: клубовий гребінь, сідничний горб, великий вертлюг стегнової кістки, наколінок і п'ятова кістка. З паралельним використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) та біопсії крижово-клубових суглобів виявлено, що при ранньому сакроілеїті запальний процес відбувається на межі кістки та хряща при домінуванні Т-клітин і макрофагів (Bollow M. et al., 2000). Ці результати відповідають даним гістологічних досліджень, в яких особливо на ранніх етапах захворювання виявлено проникнення та ерозування мононуклеарами хряща в різних ділянках опорно-рухового апарату (Francois R.J.,

2000). Таким чином після проведення цих та інших досліджень встановлено, що хрящ є первинною мішенню імунних реакцій при спондилоартропатії взагалі.

Найбільш ранніми змінами, виявленими в крижово-клубових суглобах у пацієнтів з АС, є помірний деструктивний синовіт і слизоподібний субхондральний кістковий мозок. Суглобовітканини, що прилягають, руйнуються цими ураженнями з подальшим прогресуючим склерозуванням, серед якого виявляють ділянки кісткової тканини та новоутвореного хряща. Як існуючий, так і новостворений хрящ заміщуються кістковою тканиною. Із застосуванням МРТ доведено, що найбільш раннім проявом сакроілеїту у хворих на АС є субхондральний остейт (Ahlstrom D. et al., 1990), прояви якого більш суттєві у HLA-B27-позитивних осіб, а переважною формою утворення анкілозу є зрощування хрящових поверхонь (Francois R.J., 2000). При гістологічному дослідженні крижово-клубових суглобів у хворих на АС виявляють набряк кісткового мозку в хрящово-кісткових ділянках, прояви яких у гострий період тісно корелюють зі ступенем інфільтрації хряща одноподібними клітинами, найвірогідніше Т-лімфоцитами, що мігрували з кісткового мозку, проте на сьогодні специфічних антигенів — мети їх міграції в хрящ — не виявлено. Передбачають, що антигени — похідні хряща, а саме агрекану (Mikecz K. et al., 1988), який становить супрамолекулярне скупчення протеогліканів і складається з розміщеної у центрі тонкої нитки гіалуронової кислоти, до якої нековалентно приєднані стабілізовані протеїном мономери протеогліканів (переважно кератан сульфат та хондроїтин сульфат). Подібні явища запальної інфільтрації та деструкції спостерігають як в ентезисах міжхребцевих дисків, так і в фіброзному кільці, яке також представлено волокнистим хрящем. Важливим є те, що явища остейту та ентезиту виявляють в усіх ділянках скелета, які уражає захворювання, зокрема в синовії, що свідчить про єдиний механізм розвитку АС. Ця гіпотеза була розвинута у ґрунтовному дослідженні J. Zou та співавторів (2003). Вони продемонстрували, що в основі структурних порушень у хворих на АС — результат взаємодії CD4 (Т-хелперів) з доменом G1 молекули агрекану (Zou J. et al., 2003). Крім того, виявлено, що домен G1 є основним продуктом деградації міжхребцевих дисків (Poole A.R., 1998). Характерно, що подібну Т-клітинну реакцію до агрекану виявляли у хворих на ревматоїдний артрит (Guerassimov A. et al., 1998) і остеоартроз (Guerassimov A. et al., 1999).

Вперше імуногістологічне дослідження ентезису виконано на зразках, які взяли у 8 пацієнтів із спондилоартропатією і порівняли з такими ж у пацієнтів з ревматоїдним артритом та остеоартрозом (зразки ентезису бічного широкого м'яза чи передньої схрещеної зв'язки взяли під час проведення артропластики) (Laloux L. et al., 2001). Виявлено, що кістковий мозок у хворих на спондилоартропатію був набряклим і містив клітинні

інфільтрати. Щільність всіх типів імунокомпетентних клітин була суттєво вищою у пацієнтів із спондилоартропатією, ніж у хворих інших груп, у них виявляли більший вміст лімфоцитів CD8, CD3, CD4 та CD20. Зокрема, вміст субтипу CD3 був п'ятикратно збільшений порівняно з хворими на ревматоїдний артрит. У пацієнтів із спондилоартропатією домінуючим типом Т-лімфоцитів були клітини CD8 (Т-супресори). В цьому та інших подібних дослідженнях переважною точкою зору є те, що головною ланкою патогенезу АС є результат взаємодії Т-лімфоциту з молекулою HLA-B27 в цілому або з її патологічним фрагментом.

Велике значення має активація секреції прозапальних цитокінів Т-лімфоцитами, насамперед — ФНП- α , який опосередковує низку запальних та імунорегуляторних процесів. Його ефекти включають вплив на адгезію рецепторів ендотеліальних клітин, активацію лімфоцитів і нейтрофілів гранулоцитів, стимуляцію синтезу прозапальних цитокінів та хемокінів, активність інших медіаторів запалення, ініціацію синтезу металопротеїназ, які опосередковують деструкцію кістки та хряща, а також стимулюють виникнення та посилення больових відчуттів.

Виявлено, що хворі на АС продукують більше інтерлейкіну (ІЛ)-10, ніж здорові. У клітинних інфільтратах синовіальної тканини периферичних суглобів переважають CD4 (Т-хелпери) над CD8 (Т-супресори) лімфоцитів, суттєво високий вміст макрофагів, CD14, ФНП- α та β , γ -інтерферону, трансформуючого фактора росту- β та ІЛ-2, -4, -6 (надмірну продукцію ІЛ-6 вважають елементом патогенезу ряду запальних ревматичних захворювань, зокрема АС (Collado-Escobar M.D. et al., 2000; Lange U. et al., 2000)). У хворих на АС надмірний вміст ІЛ-1, що асоціюється з виникненням хронічної запальної реакції, деструкції суглобів (шляхом активації макрофагів та остеокластів), спондиліту та ентезиту, а також проліферації фіброblastів.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про високу напруженість імуноопосередкованих запальних реакцій у тканинах локомоторного апарату хворих на АС, які лежать в основі ініціації та прогресування кістково-деструктивних змін, починаючи з кістково-хрящових ділянок. Тому, принаймні теоретично, слід вважати, що на початку захворювання запальний синдром виявляється переважаючим в клінічній картині захворювання, проте в процесі прогресування АС поєднується з розвитком ініційованих ним процесів фіброзу, склерозу та скостеніння м'якотканинних структур локомоторного апарату, які стають визначальними у клінічній картині захворювання. Разом з тим даних про порівняльну напруженість запальних реакцій у пацієнтів з АС впродовж розвитку захворювання мало. Зокрема, M. Rudwaleit та співавтори (2004), не заперечуючи провідну роль запальних реакцій у виникненні захворювання, по-різному оцінюють їх вагомність у процесі його прогресування. Вони вважають, що прояви запалення є домінуючими лише на початку АС, а в подальшому клінічна картина

зумовлена поєднанням запалення, структурних порушень осевого скелета і вторинного ураження м'яких тканин (м'язів та зв'язок) (Rudwaleit M. et al., 2004). Обмеженість цієї інформації зумовлена в тому числі тим, що в західних країнах не існує загально визнаної характеристики хворих на АС за стадіями захворювання. Проведення порівняльної оцінки їх пріоритетності в клінічній картині в західних країнах ускладнене внаслідок відсутності поділу захворювання на стадії (в цьому контексті часто застосоване поняття «пізній АС» лише приблизно відповідає розгорнутій або кінцевій стадії АС), а розподіл груп пацієнтів за тривалістю хвороби лише віддалено задовольняє можливість проведення цього порівняння у зв'язку з індивідуальними характеристиками темпів прогресування недуги. У проведених нами дослідженнях виявлено, що у пацієнтів з центральною формою АС зворотний кореляційний зв'язок між стадією і активністю захворювання (за системою BASDAI) та прямий — між стадією та ступенем функціональних порушень (за системою BASFI), що свідчить про зростання вагомості структурних порушень порівняно з активністю запального процесу в процесі перебігу захворювання (неопубліковані дані).

Таким чином слід вважати, що застосування лише нестероїдних протизапальних препаратів як симптом-модифікуючого (гіпотетично — і хворобомодифікуючого) засобу виправдане за умови чіткого контролю активності запалення у хворих з мінімальними кістково-деструктивними змінами, що загалом відповідає І стадії захворювання. У зв'язку з тим, що ентезиальний волокнистий хрящ є головним та первинним місцем патологічного процесу у хворих на АС, а також із врахуванням того, що його хімічний склад і метаболізм аналогічні таким гіалінового хряща, застосування хондропротекторної терапії у цих пацієнтів видається доволі перспективним.

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ

Основний масив даних щодо хондропротекторних властивостей хондроїтину сульфату та глюкозаміну (Га) у клінічних дослідженнях стосується хворих на остеоартроз, за умов якого виявлена їх висока ефективність (насамперед Га) як симптом-, так і структурномодифікуючих засобів. Разом з тим перспективи їх застосування розглядаються і при інших ревматичних захворюваннях суглобів. Зокрема, в плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні хворих на ревматоїдний артрит Н. Накатсуга та співавтори (2007) виявили суттєве зниження вмісту металопротеїнази-3, вираженості болю (при незмінному суглобовому рахунку) та показників швидкості осідання еритроцитів і С-реактивного протеїну в результаті застосування Га. Тому, як вважають автори, Га у хворих на ревматоїдний артрит виявляє переважно симптоматичну дію.

В експериментальних дослідженнях продемонстровано стимулювальний вплив Га на

синтез білкового ядра агрекану і зниження рівня металопротеїнази (Dodge G.R. et al., 2003). Га і хондроїтин сульфат збільшують здатність хряща до самовідновлення (Baici A. et al., 1992; Volpi N., 2002). Молекулярний механізм дії Га, як вважають, полягає у впливі на активацію NF- κ B (транскрипційного фактора, який стимулює експресію генів прозапальних цитокінів) і відіграє важливу роль у патогенезі більшості запальних захворювань шляхом впливу на апоптоз, запалення та імунну відповідь (Barnes P.J., Karin M., 1997). Виявлено пригнічення його активації при дії на хондроцити ІЛ-1 за умов попередньої інкубації хондроцитів з Га (вірогідно внаслідок блокування розпаду інгібуєної субодиниці І κ B). В інших дослідженнях показано, що Га і хондроїтин сульфат знижують експресію генів прозапальних субстанцій і синтез білків, які беруть участь у запальному каскаді, включаючи циклооксигеназу-2 і металопротеїнази, а також знижують синтез простагландину E₂ та NO (Plaas A.H.K. et al., 1998; Ronca F. et al., 1998; Uebelhart D. et al., 1998; Omata T. et al., 1999; De los Reyes G.C. et al., 2000; Sugahara K. et al., 2000). ГС також пригнічує деградацію агрекану в експериментальних дослідженнях з використанням дослідних мишей хондросаркомноклітинної лінії та бичачих хрящових експлантатів внаслідок, вірогідно, зниження активності агреканазу, індукованої ІЛ-1 або ретиноевою кислотою (Sandy J.D. et al., 1998).

Слід зазначити, що позитивний вплив Га пов'язаний не зі змінами синтезу матриксу хряща, а, вірогідніше, з його здатністю суттєво пригнічувати пошкоджувальні наслідки дії ІЛ-1 β (Gouze J.-N. et al., 2006), що є одним із елементів обґрунтування застосування Га при запальних захворюваннях суглобів взагалі. Причому саме супресія синтезу медіаторів запалення, спричиненого ІЛ-1 β , є свідченням симптом- і структурномодифікуючих властивостей, зокрема у хворих на остеоартроз (Largo R. et al., 2003).

Га виявляє імуномодельовальні властивості, попереджає активацію Т-лімфоцитів *in vitro*, а також виявляє протизапальні властивості шляхом впливу на нейтрофільні гранулоцити, інгібування утворення активних форм кисню, хемотаксису і фагоцитозу (Hua J. et al., 2002; Ma L. et al., 2002). Важливим є те, що Га блокує ефекти ІЛ-4, -6 та ФНП- α , інгібує презентацію антигену і проліферацію Т-лімфоцитів, які беруть участь у Т-хелпер-2-залежних процесах (Forchhammer L. et al., 2003). Зокрема, блокада ефектів ФНП- α у хворих на АС позитивно впливає на ремоделювання хряща, зменшуючи деградацію колагену ІІ типу та експресію металопротеїнази (Maksymowych W.P. et al., 2005).

Результати проведених досліджень свідчать, що Га здатен змінювати ряд негативних наслідків дії ІЛ-1 на хондроцити (Gouze J.N. et al., 2001) та ліпополісахариди (Vignon C.R. et al., 2003). Вони включають пригнічення активності фосфоліпази A₂ (Piperno M. et al., 2000), простагландину E₂, синтезу NO (Gouze J.N. et al., 2001) та зниження

експресії ЦОГ-2 мРНК (Shikhman A.R. et al., 2001; Largo R. et al., 2003), запобігають опосередкованій ІЛ-1 β експресії генів різних маркерів запалення і руйнування матриксу (Pieroli T. et al., 2005) та зменшенню синтезу протеогліканів у суглобовому хрящі (Bassleer C. et al., 1998; Gouze J.N. et al., 2001; Chan P.S. et al., 2005). Інгибування опосередкованого агреканазою розщеплення агрекану виявляли в експлантатах хряща в середовищі Га (Sandy J.D. et al., 1998), очевидно внаслідок блокади внутрішньоклітинного сигнального шляху ІЛ-1, а саме транслокації в ядро NF- κ B, і таким чином експресії генів, яка стимулюється ІЛ-1, що свідчить про блокування Га запального каскаду (Gouze J.N. et al., 2002; Largo R. et al., 2003). Крім того, дещо раніше встановлено, що під впливом Га підвищується експресія рецепторів до ІЛ-1 II типу, які забезпечують інактивацію ІЛ-1 (Oegema T.R. Jr et al., 2002).

Здатність Га до регуляції експресії генів, що кодують конститутивні екстрацелюлярні матричні макромолекули людських хондроцитів, визначалася в серії досліджень *in vitro*. S.A. Jimenez та G.R. Dodge (1997) встановили, що Га у 2 рази підвищував рівень мРНК перлекану і агрекану і знижував — стромелізину. Ці ж дослідники пізніше повідомили про те, що Га не лише викликає зростання експресії мРНК та вмісту протеїну в ядрі агрекану, але й пригнічує за дозозалежним механізмом експресію матричної металопротеїнази-3 (Dodge G.R. et al., 1999). Ці транскрипційні ефекти Га були підтримані результатами досліджень, в яких виявили зростання синтезу протеогліканів без порушень їх фізико-хімічних властивостей (Basleer C. et al., 1998).

ВИСНОВКИ

Незважаючи на те що гістопатологічні основи кістково-деструктивних змін у хворих на АС відрізняються від таких у пацієнтів з остеоартрозом, при цих захворюваннях виявляють ряд спільних імунологічних механізмів, за якими вони відбуваються. Здатність Га та хондроїтин сульфату до передусім протизапальної та імуномодельючої, а також анаболічної та антикатаболічної дії створює певну теоретичну базу для їх застосування у хворих на АС. Вважаємо, що насамперед це стосується пацієнтів з недостатньою ефективністю нестероїдних протизапальних препаратів, а також усіх хворих на АС II та III стадії.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahlstrom D., Felrelius N., Nyman R. et al.** (1990) Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis Rheum.*, 33: 1763–1769.
- Baici A., Hörler D., Moser B. et al.** (1992) Analysis of glycosaminoglycans in human serum after oral administration of chondroitin sulfate. *Rheumatol. Int.*, 12: 81–88.
- Ball J.** (1971) Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 30: 213–223.
- Barnes P. J., Karin M.** (1997) Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 336: 1066–1071.
- Basleer C., Rovati L., Franchimont P.** (1998) Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritis articular cartilage *in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage*, 6: 427–434.
- Bollow M., Fischer T., Reisschauer H. et al.** (2000) Quantitative analysis of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis-cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 135–140.
- Braun J., Khan M.A., Sieper J.** (2000) Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 985–994.
- Byron C.R., Orth M.W., Venta P.J. et al.** (2003) Influence of glucosamine on matrix metalloproteinase expression and activity in lipopolysaccharide-stimulated equine chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.*, 64: 666–671.
- Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W.** (2005) Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E₂ in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*, 13: 387–394.
- Collado-Escobar M.D., Nieto A., Mataran L. et al.** (2000) Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 27: 1461–1463.
- De los Reyes G.C., Koda R.T., Lien E.J.** (2000) Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey. *Prog. Drug Res.*, 55: 81–103.
- Dodge G.R., Hawkins J.F., Jimenez S.A.** (1999) Modulation of aggrecan, MMP1 and MMP3 productions by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.*, 42 (suppl.): 253.
- Dodge G.R., Jimenez S.A.** (2003) Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 11: 424–432.
- Forchhammer L., Thorn M., Met O., Gad M. et al.** (2003) Immunobiological effects of glucosamine *in vitro*. *Scand. J. Immunol.*, 58: 404–411.
- Francois R.J.** (2000) Axial pathology in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 997.
- Francois R.J., Gardner D.L., Degraeve E.J. et al.** (2000) Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.*, 43: 2011–2024.
- Gouze J.N., Bianchi A., Becuwe P. et al.** (2002) Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett.*, 510: 166–170.
- Gouze J.-N., Bordji K., Gulberti S. et al.** (2001) Interleukin-1 β down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: Influence of glucosamine on interleukin-1 β -mediated effects in rat chondrocytes. *Arthritis Rheum.*, 44: 351–360.
- Gouze J.-N., Gouze E., Popp M. P. et al.** (2006) Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 β . *Arthritis Res. Ther.*, 8: 173.
- Guerassimov A., Zhang Y., Banerjee S. et al.** (1998) Autoimmunity to cartilage link protein in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 25: 1480–1484.
- Guerassimov A., Zhang Y., Cartman A. et al.** (1999) Immune responses to cartilage link protein and the G1 domain of proteoglycan aggrecan in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 42: 527–533.
- Hua J., Sakamoto K., Nagaoka I.** (2002) Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. *J. Leukoc. Biol.*, 71: 632–640.
- Jimenez S.A., Dodge G.R.** (1997) The effects of glucosamine sulfate (GSO4) on human chondrocyte gene expression. *Osteoarthritis Cartilage*, 5 (suppl.): 72.
- Laloux L., Voisin M.C., Allain J. et al.** (2001) Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 316–321.

Lange U., Teichmann J., Stracke H. (2000) Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur. J. Med. Res.*, 5: 507–511.

Largo R., Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I. et al. (2003) Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 11: 290–298.

Maksymowych W.P. (2000) Ankylosing spondylitis – at the interface of bone and cartilage. *J. Rheumatol.*, 27: 2295–2301.

Maksymowych W.P., Poole A.R., Hiebert L. et al. (2005) Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 10: 1911–1917.

Ma L., Rudert W.A., Harnaha J. et al. (2002) Immunosuppressive effects of glucosamine. *J. Biol. Chem.*, 277: 39343–39349.

Mikecz K., Glant T.T., Baron M., Poole A.R. (1988) Isolation of proteoglycan-specific T lymphocytes from patients with ankylosing spondylitis. *Cell. Immunol.*, 112: 55–63.

Nakamura H., Masuko K., Yudoh K. et al. (2007) Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 27: 213–218.

Oegema T.R. Jr, Deloria L.B., Sandy J.D. et al. (2002) Effect of oral glucosamine on cartilage and meniscus in normal and chymopapain-injected knees of young rabbits. *Arthritis Rheum.*, 46: 2495–2503.

Omata T., Segawa Y., Itokazu Y. et al. (1999) Effects of chondroitin sulfate-C on bradykinin-induced proteoglycan depletion in rats. *Arzneimittel forschung*, 49: 577–581.

Piepoli T., Zanelli T., Letari O. et al. (2005) Glucosamine sulfate inhibits IL-1b-stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake (abstract). *Arthritis Rheum.*, 2005: 9 (suppl): 1326.

Piperno M., Reboul P., Hellio Le Graverand M.P. et al. (2000) Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes *in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage*, 8: 207–212.

Plaas A.H.K., West L.A., Wong-Palms S. et al. (1998) Glycosaminoglycan sulfation in human osteoarthritis. Disease-related alterations at the non-reducing termini of chondroitin and dermatan sulfate. *J. Biol. Chem.*, 273: 12642–12649.

Poole A.R. (1998) The histopathology of ankylosing spondylitis: are there unifying hypotheses? *Am. J. Med. Sci.*, 316: 228–233.

Ronca F., Palmieri L., Panicucci P. et al. (1998) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 6 (suppl. A): 14–21.

Rudwaleit M., Listing J., Maerker-Hermann E. et al. (2004) The burden of disease in patients with ankylosing spondylitis and pre-radiographic axial spondyloarthritis is similar. *Arthritis Rheum.*, 50 (suppl. 9): S211.

Sandy J.D., Gamett D., Thompson V., Verscharen C. (1998) Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem. J.*, 335: 59–66.

Shikhman A.R., Kuhn K., Alaaeddine N., Lotz M. (2001) N-acetylglucosamine prevents IL-1β-mediated activation of human chondrocytes. *J. Immunol.*, 166: 5155–5160.

Sugahara K., Kitagawa H. et al. (2000) Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 10: 518–527.

Uebelhart D., Thonar E.J., Zhang J. et al. (1998) Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage*, 6 (suppl. A): 6–13.

Volpi N. (2002) Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*, 10: 768–771.

Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. (2006) EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 442–452.

Zou J., Zhang Y., Thiel A. et al. (2003) Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 42: 846–855.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

А.М. Масик, Н.И. Швед, Н.И. Козий

Резюме. В статье теоретически обоснованы перспективы применения хондропротекторов у больных с анкилозирующим спондилоартритом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, лечение, хондропротекторы.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPLEMENTARY THERAPY WITH HONDROPROTECTORS IN PATIENTS WITH A CENTRAL FORM OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

О.М. Масык, М.И. Швед, Н.В. Козий

Summary. This article gives the theoretical substantiation of positive outcomes for patients with ankylosing spondylitis who are treated with a complementary therapy with hondroprotectors.

Key words: ankylosing spondylitis, treatment, hondroprotectors.

Адреса для листування:
Масик Олексій Михайлович
Alex_Masyk@bk.ru

НОВОЕ

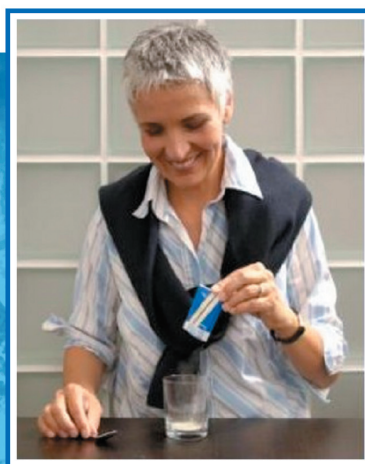
БИВАЛОС

Стронция ранелат 2 г

РЕГЕНЕРИРУЕТ КОСТНУЮ ТКАНЬ

**ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ВСЕХ
ПАЦИЕНТОК С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ
ОСТЕОПОРОЗОМ***

- ▶ Регенерирует костную ткань
- ▶ Надежно защищает от:
 - переломов любой локализации
 - боли в спине
 - снижения роста



Легко принимать

- 1 пакетик в сутки
- Растворить в воде
- Принимать перед сном

1 пакетик в сутки