

Н.М. Шуба
Т.Н. Тарасенко
А.С. Крылова

Национальная медицинская академия последипломного образования
 им. П.Л. Шупика

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова:

минеральная плотность костной ткани, ремоделирование, нестероидные противовоспалительные препараты, хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, RANKL, OPG.

Резюме. В статье представлены современные данные литературы о молекулярных и клеточных механизмах ремоделирования кости. Проанализировано влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматические медленнодействующие противоартрозные (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат) на минеральную плотность костной ткани. На основе результатов клинических исследований по данным литературы выявлены противоречивые данные влияния НПВП на минеральную плотность кости. Приведены результаты собственного исследования влияния диклофенака и нимесулида на минеральную плотность кости у пациентов с гонартрозом.

В последние годы в мировой литературе появились данные о том, что некоторые противовоспалительные препараты, среди которых нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические медленнодействующие противоартрозные (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA), могут влиять на минеральную плотность костной ткани (МПКТ).

Данные эффекты противовоспалительных препаратов становятся объяснимы благодаря последним открытиям в области костной биологии. Всего лишь полтора десятилетия назад установлены основные молекулярные и клеточные механизмы костного метаболизма. Определены факторы, регулирующие функции трех главных типов костных клеток, — формирующих кости остеобластов, разрушающих костную ткань остеокластов и механически чувствительных остеоцитов; также описаны гены, факторы транскрипции и пути прохождения сигналов, направляющих стволовые клетки к этим отчетливо дифференцированным клеткам костной ткани. Следует отметить появление новой науки — остеоиммунологии, изучающей связь между клетками иммунной системы и клетками кости (Hofbauer L.C., Neufelder A.E., 2001; Rachner T.D. et al., 2011). Остеоиммунология приподнимает занавес над закономерностями метаболизма кости, а также определяет потенциальные терапевтические мишени при костных заболеваниях.

Как известно, костная ткань метаболически активна на протяжении всей жизни. В ней беспрерывно происходят два гармонизированных, сопряженных процесса, составляющих цикл ремоделирования: резорбция старой кости остеокластами и последующее отложение новой кости, образуемой остеобластами (Шуба Н.М., 2008). Оба эти процесса происходят в одном и том же месте, поддерживая структурную целостность кости, при этом число участков ремоделирования у взрослого че-

ловека может достигать 1 млн в одной кости. Костное ремоделирование регулируется частично местными факторами, включая цитокины, синтезируемые в костной ткани, и системным воздействием гормонов, включая паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, половые гормоны, лептин, метаболиты витамина D, и симпатической нервной системой (Seibel M.J. et al., 2006).

Истинными медиаторами ремоделирования костной ткани являются цитокины (Seibel M.J. et al., 2006; Marcus R. et al., 2008). Используя геномный подход в 1990-х годах идентифицирована молекулярная триада, которая регулирует костное ремоделирование: активатор рецептора нуклеарного фактора капа-β лиганда (RANKL)/активатор рецептора цитокиновой системы нуклеарного фактора (RANK)/остеопротегерин (OPG) (Hofbauer L.C., Neufelder A.E., 2001; Rachner T.D. et al., 2011). Данная триада относится к семейству фактора некроза опухоли (ФНО). RANKL/RANK сигнализация играет ключевую роль в регуляции дифференцировки, активации и выживания остеокластов, а также в миграции клеток опухоли и метастазов в кости. RANKL синтезируется и экспрессируется в основном на клеточной мембране остеобластов и их предшественников, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и мегакариоцитов. Он также был выявлен в самых разнообразных клетках и тканях: клетках селезенки, плаценты, сердца, желудка, легких, головного мозга, вилочковой железы, лимфатических узлов. Экспрессия RANKL стимулируется различными цитокинами (интерлейкин (ИЛ)-1, ФНО-α, ИЛ-11) и гормонами, среди которых ПТГ, 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25 D₃), и простагландин (ПГ) E₂ (ПГЕ₂). RANKL повышает остеокластогенез через взаимодействие с его рецептором RANK. Экспрессия рецепторов RANK выявлена на поверхности предшественников остеокластов (циркулирующие моноциты), зрелых остеокластов, дендритных кле-

ток, эпителиальных клеток молочной железы, клеток рака молочной железы и рака предстательной железы. Взаимодействие RANKL с RANK на поверхности предшественников остеокластов стимулирует образование остеокластов, их резорбтивную активность и выживаемость, и, таким образом, регулирует резорбцию кости.

Организм использует гомеостатические механизмы, чтобы противостоять влиянию RANKL на потерю костной массы. Остеобласты продуцируют рецептор-приманку OPG, связывающий RANKL и препятствующий их взаимодействию с RANK. OPG снижает активность и пролиферацию остеокластов, и таким образом уменьшает костную резорбцию и повышает МПКТ. Секреция и экспрессия OPG остеобластами модулируется различными метаболическими регуляторами: ИЛ-1, ФНО- α и трансформирующий фактор роста (ТФР)- β увеличивают секрецию и экспрессию OPG; а стимуляторы резорбции кости, среди которых ПТГ, $1,25\text{ D}_3$ и ПГЕ $_2$ уменьшают ее. Таким образом, относительная концентрация RANKL и OPG в кости является одной из основных детерминант костной массы и прочности (Hofbauer L.C., Heufelder A.E., 2001; Giner M. et al., 2009; Wright H.L. et al., 2009; Rachner T.D. et al., 2011).

Для дифференциации остеокластов также важен макрофагальный колониестимулирующий фактор, который участвует в образовании клеток-предшественников остеокластов. Контакт миелоидных предшественников с ним вынуждает экспрессию RANK. Помимо вышеуказанных, к локальным регуляторам костного ремоделирования относятся ПГ; ИЛ-15, -17, -18; склеростин; костные факторы роста (эндотелия сосудов, фибробластов, гепатоцитов, ТФР- β , костный морфогенетический протеин, инсулиноподобный (ИПФ)) и др. В частности, костный морфогенетический протеин стимулирует дифференциацию мезенхимальных клеток в преостеобласты. Под влиянием ИПФ-1 преостеобласт созревает в остеобласт. ИПФ-1 стимулирует ПТГ и гормон роста, приводя к росту костей скелета. Склеростин является негативным регулятором остеобластной активности (Seibel M.J. et al., 2006; Marcus R. et al., 2008). На сегодня открыты и другие новые важные гены и пути дифференцировки и функции остеобластов — белок LRP5, рецепторы Frizzled и Kremen, белок Dickkopf и другие, раскрывающие механизмы ремоделирования костной ткани, но имеющие пока теоретическое значение (Шуба Н.М., 2008).

Также важными местными регуляторами костного метаболизма являются ПГ. Они синтезируются из арахидоновой кислоты посредством циклооксигеназы (ЦОГ). Выделяют две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и -2. ЦОГ-1, являющаяся конститутивной (естественной) во многих тканях и клетках, регулирует синтез гомеостатических и цитопротекторных ПГ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, эндотелии, тромбоцитах и почках. ЦОГ-2, ранее рассматриваемая как индуцибельная, также является конститутивной в некоторых тканях

и органах (например в почках, центральной нервной системе, костях, гонадах и мочевыводящих путях), но в отличие от ЦОГ-1, ее продукция возрастает под влиянием бактериальных эндотоксинов, цитокинов, факторов роста и катализирует синтез провоспалительных ПГ, ведущих к развитию воспаления, боли и лихорадки. Таким образом, ЦОГ-2 принимает участие и в физиологических процессах, регулируя функцию почек, репродуктивные процессы, сосудистый тонус, ремоделирование кости. Множество клеток скелета могут продуцировать ПГ, и эта продукция высокорегулируема. Синтез ПГ в остеобластах может быть стимулирован цитокинами, факторами роста, оксидом азота и механическим воздействием. ПГ могут сами увеличивать свою продукцию (ауторегуляция). Клетки моноцитарно-макрофагального происхождения и синовиальные клетки играют ведущую роль в продукции ПГ при воспалительных заболеваниях. Регуляция продукции ПГ происходит в значительной степени посредством изменений ЦОГ-2. Наиболее важным продуктом, синтезируемым при помощи ЦОГ-2 в клетках кости, является ПГЕ $_2$. ПГ могут независимо стимулировать активность остеокластов и остеобластов, и соответственно, резорбцию и синтез кости. Основы этого парадокса в настоящее время неизвестны. Экзогенный ПГЕ может стимулировать как эндостальное и периостальное формирование кости, так и ее моделирование и ремоделирование. При различных условиях ПГЕ $_2$ может ингибировать или стимулировать клеточную репликацию остеобластов. Механизм анаболического эффекта не вполне понятен. Возможно, самым важным эффектом ПГЕ $_2$ является его способность стимулировать RANKL в клетках остеобластного происхождения и других костномозговых клетках (Seibel M.J. et al., 2006; Marcus R. et al., 2008; Cottrell J. et al., 2010). Таким образом, понимая механизмы костного метаболизма и ремоделирования, мы имеем возможность вырабатывать наиболее верную стратегию лечения костной патологии.

Лекарственные препараты с противовоспалительным эффектом влияют на метаболизм костной ткани, воздействуя на биохимические посредники (цитокины, ПГ, факторы роста) (Marcus R. et al., 2008).

На современном этапе наиболее часто применяемыми в медицинской практике противовоспалительными препаратами являются НПВП. По частоте использования населением НПВП занимают лидирующие позиции (от 4-й до 2-й в разных странах). Несмотря на столетнюю историю применения данной группы препаратов, они остаются актуальными и незаменимыми благодаря уникальной комбинации противовоспалительного, анальгезирующего, жаропонижающего и антитромбоцитарного действия. В настоящее время класс НПВП объединяет около 20 лекарственных средств. Безусловно, они обладают рядом побочных эффектов, но профиль их безопасности постоянно совершенствуется (Шуба Н.М., 2006; Коваленко В.М., 2009).

Основные эффекты НПВП связывают с тремя механизмами, включающими ингибицию ЦОГ, ингибицию липооксигеназы и ингибицию свободных кислородных радикалов. Отдельные представители этого класса обладают и другими положительными эффектами: блокирование металлопротеаз (стромелизина и коллагеназы), снижение экспрессии провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ФНО- α) и др. Однако эти механизмы не позволяют в полной мере объяснить широкий спектр клинических эффектов, присущих НПВП (Шуба Н.М., 2006; Alvarez-Soria M.A. et al., 2006). Учитывая тот факт, что синтез ПГ, связанных с потерей костной массы, осуществляется в основном посредством ЦОГ-2, логично предположить, что, ингибируя ее, НПВП могут предотвращать снижение плотности кости. Но проведенные научные исследования влияния НПВП на МПКТ, а также на костное заживление показывают противоречивые результаты. Безусловно, это определяется большим количеством факторов, влияющих на конечный результат исследований: различные НПВП могут обладать разными дополнительными механизмами действия, наличие у пациентов заболеваний опорно-двигательного аппарата, эндокринный статус, курение и др.

Большое исследование по влиянию ацетилсалициловой кислоты и неселективных НПВП на МПКТ у 7768 женщин европеоидной расы в возрасте старше 65 лет (Bauer D.C. et al., 1996) показало, что регулярной ежедневное применение производных пропионовой кислоты, таких как ибупрофен, напроксен, кетопрофен, может предотвращать потерю костной массы; причем сочетанное их применение с эстрогеном усиливает данный эффект. МПКТ у лиц, принимавших производные пропионовой кислоты, зафиксирована выше по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП, в области поясничного отдела позвоночника на 9%, в шейке бедра — на 3%, в бедре — на 2% (10,35). Тогда как регулярное применение производных индолуксусной и арилуксусной кислот (индометацин, диклофенак, сулиндак, толметин) у женщин пожилого возраста не оказывало влияния на МПКТ. В то же время, у вышеуказанных лиц и у контрольной группы пациентов, которые не принимали НПВП, не выявлено существенного различия в уровнях маркера костной резорбции N-телопептида (Lane N.E. et al., 1997). Если НПВП действительно имеют существенное влияние на МПКТ, вероятно было бы ожидать снижения уровня этого маркера. Так, у группы пациентов, принимавших эстроген, уровень N-телопептида достоверно изменялся соответственно колебаниям МПКТ (Bauer D.C. et al., 1996).

Имеются данные об исследовании, в котором сравнивались уровни МПКТ у 2850 лиц пожилого возраста, принимавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и не принимавших НПВП (Carbone L.D. et al., 2003). Выявлена более высокая МПКТ у лиц, принимавших селективные НПВП и ацетилсалициловую кислоту, в целом в теле — на 4%, в бедре —

5%, в губчатой кости — 34%, в кортикальном слое позвоночника — 13%.

Также имеются данные, что новый препарат пропионовой кислоты — (3-метил-2-тиенил) фенилпропионовая кислота показал эффект предотвращения потери костной массы у крыс с артритом, вызванным коллагеном (Murakami N., 1998).

Безусловно, вышеуказанные результаты исследований представляют интерес с клинической точки зрения. Но выполненные другие исследования по влиянию НПВП на метаболизм кости, а именно, на заживление костных переломов, гетеротопическое формирование кости, риск переломов, не позволяют сделать однозначные выводы.

Впервые влияние неселективных НПВП на заживление кости у животных описано в 1976 г. Это исследование продемонстрировало, что лечение закрытого перелома бедра у крыс индометацином замедляет заживление кости. В дальнейшем было проведено более 50 исследований с применением традиционных НПВП у животных, которые показали негативный эффект на костное заживление (Cottrell J. et al., 2010). Так, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах затрудняет заживление костного перелома (Carbone L.D. et al., 2003). Диклофенак только в одном исследовании показал отсутствие влияния на заживление перелома, в остальных — ингибирующий эффект. Такие же результаты получены в исследованиях с ибупрофеном, индометацином и др. Кеторолак и напроксен показали только негативный эффект на костное заживление у животных.

Воздействие селективных ингибиторов ЦОГ-2 на заживление кости у животных подлежат обсуждению. Большое количество исследований на животных показало только ингибирующий эффект (Cottrell J. et al., 2010). Из 7 исследований с целекоксибом в 4 наблюдался только ингибирующий эффект, в 3 — воздействия не наблюдалось. Все исследования с мелоксикамом, рофекоксибом и парекоксибом выявили негативное влияние на заживление кости. Важно то, что эти результаты демонстрируют, что ЦОГ-2 экспрессируется в кости и несет важную функцию.

Очевидно, ЦОГ-2 является положительным регулятором заживления переломов. Однако механизмы, посредством которых ЦОГ-2 способствует заживлению кости или ингибиторы ЦОГ-2 замедляют заживление кости, неизвестны. Имеются четыре теории воздействия индуцируемой ЦОГ. Первая теория заключается в том, что функционирование ЦОГ-2 является важным для дифференциации мезенхимальных клеток в остеобласты, которые требуются для нормального заживления кости. Другая теория, предполагающая, что анальгезия НПВП индуцирует реповреждение, не подтверждается современными экспериментальными данными. Третья теория заключается в том, что ЦОГ-2-зависимые ПГ стимулируют ангиогенез, необходимый для заживления перелома. И четвертая теория состоит в том, что уменьшение или ингибирование ЦОГ-2 переводит арахидоновую кислоту на 5-липо-

оксигеназный путь, который изменяет воспалительные реакции и отрицательно влияет на заживление кости. Хотя имеется много теорий касательно роли ЦОГ-2 в заживлении перелома, без ответа остаются еще много фундаментальных вопросов: когда и в каких клетках экспрессируются ЦОГ-2 во время заживления, какие ПГ и эйкозаноиды в это время вырабатываются, и как потеря функции одного из ферментов, метаболизирующих арахидоновую кислоту, влияет на активность оставшихся энзимов.

В настоящее время отсутствуют данные о проведении больших проспективных рандомизированных исследований, которые оценивали бы воздействие НПВП-терапии на заживление костных переломов у людей. Известные небольшие ретроспективные исследования выявили значительно ослабляющий костное заживление эффект традиционных НПВП (Cottrell J. et al., 2010).

Значительно меньше известно о воздействии НПВП на формирование кости у людей. Большие исследования показывают, что терапия НПВП может ингибировать формирование кости, приводящее к значительному снижению гетеротопического формирования кости после перелома бедра и шейки бедра, артропластики тазобедренного сустава или после определенных поражений центральной нервной системы, что также часто ассоциируется с гетеротопической оссификацией у людей (Cottrell J. et al., 2010). Механизм, лежащий в основе НПВП-индуцированного снижения гетеротопического образования кости, остается неизвестным.

Селективные ЦОГ-2-ингибиторы вероятно также уменьшают гетеротопическое образование кости. Пока еще отсутствуют рандомизированные исследования, но на это указывают результаты сравнительного исследования рофекоксиба и диклофенака (Zacher J. et al., 2001).

Что касается риска переломов у лиц, принимающих НПВП, то в проведенном большом ретроспективном исследовании, в котором изучены 501 тыс. случаев применения НПВП (контрольная группа насчитывала 215 тыс. человек) не выявлено никакой взаимосвязи (van Staa T.P. et al., 2000).

Таким образом, резюмируя вышеизложенные наблюдения влияния НПВП на МПКТ у людей и животных, воздействия НПВП на метаболизм костной ткани, нельзя сделать однозначных выводов и тем более руководствоваться ими в клинической практике.

Недавние исследования препаратов группы SYSADOA хондроитин сульфата (ХС) и глюкозамин сульфата (ГС) показали воздействие их на определенные биомаркеры субхондральной кости и костную резорбцию (Kwan Tat S. et al., 2007). Известно, что уже на ранних стадиях остеоартроза происходят динамические морфологические изменения в субхондральной кости, которые являются проявлением заболевания (Lajeunesse D. et al., 2003). Эти изменения ассоциированы с рядом местных аномальных биохимических путей, связанных с изменением метаболизма остеобластов. Выявлены аномальные

уровни OPG и RANKL в остеобластах субхондральной кости у человека с остеоартрозом (Kwan Tat S. et al., 2007). Хотя клиническая эффективность ХС и ГС была ранее продемонстрирована, но механизмы их действия еще не до конца изучены. На сегодняшний день известно, что ХС играет важную роль в метаболизме как хрящевой, так и костной ткани. ХС предупреждает апоптоз хондроцитов, повышает синтез протеогликанов; также снижает активность матричных металлопротеаз, которые обуславливают деградацию хрящевой и костной тканей. ХС обладает антиоксидантным действием, а также воздействует на субхондральную кость (Kwan Tat S. et al., 2007; Henrotin Y., 2010). В своем исследовании S. Tat Kwan и соавторы (2007) выявили, что ХС и ГС не влияли на остеокальцин и щелочную фосфатазу (показатели костеобразования), зато пришли к выводу, что ХС может модулировать экспрессию молекул OPG и RANKL. ХС увеличивал экспрессию молекул OPG и снижал уровень экспрессии генов RANKL, тем самым увеличивая мПНК отношения OPG/RANKL. ГС не влиял самостоятельно на экспрессию вышеуказанных молекул, но в то же время при сочетании с ХС воздействию наблюдался рост уровня OPG и значительное снижение RANKL в сравнении с влиянием одного ХС. Аддитивный эффект обоих соединений в ингибировании костной резорбции может объясняться суммацией эффектов ХС на OPG и RANKL и действием одного или обоих этих соединений на RANKL-независимые механизмы остеокластогенеза. Имеются следующие интересные предположения относительно RANKL-независимых механизмов этих препаратов: ХС ингибирует прямой стимулирующий эффект ТФР-β на формирование остеокластов, ГС предотвращает мультинуклеацию и активацию остеокластов, опосредованных влиянием ИЛ-1β. Таким образом, ГС через RANKL-независимые механизмы, и ХС, через RANKL-зависимые и независимые механизмы, возможно, объясняют снижение костной резорбции в процессе лечения этими двумя действующими веществами.

С целью изучения влияния НПВП на МПКТ в Днепропетровской областной консультативной поликлинике проведено исследование с участием 60 больных (53 женщины и 7 мужчин в возрасте от 36 до 77 лет), с диагнозом «гонартроз», у которых констатирована II–III рентгенологическая стадия по Kellgren — Lawrence. В исследование включали пациентов, не принимавших препараты, рекомендованные для терапии остеоартроза. Пациенты были распределены на две группы по 30 человек в зависимости от проводимой терапии. Группы больных были идентичными по возрасту и полу, клиническим проявлениям заболевания (табл. 1). Пациенты 1-й группы принимали нимесулид в гранулированной форме 100 мг 2 раза в сутки в течение до 15 дней, а 2-й группы — диклофенак 50 мг 3 раза в сутки в течение до 15 дней. При выраженном болевом синдроме проводимый курс терапии повторяли с интервалом не менее чем 2 нед. Всем пациентам в начале исследования и через 1;

3; 6 и 12 мес лечения проводили клиническое обследование, включавшее определение индекса массы тела, оценку альгофункционального индекса Lequesne, индекса WOMAC, общий анализ крови и мочи, уровня С-реактивного белка, мочевой кислоты, АсАТ, АлАТ, креатинина крови.

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика пациентов на исходном уровне

Характеристика	Группа	
	1-я (n=30)	2-я (n=30)
Женщины, n (%)	26 (86,7)	27 (90)
Мужчины, n (%)	4 (13,3)	3 (10)
Возраст, лет	56,43±11,19	51,90±7,23
Длительность заболевания, лет	5,00±3,97	4,70±2,98
Нормальная МПКТ, n (%)	12 (40)	14 (46,7)
Остеопения, n (%)	10 (33,3)	11 (36,7)
Остеопороз, n (%)	7 (23,3)	5 (16,7)
Тяжелая форма остеопороза, n (%)	1 (3,3)	0

В начале наблюдения и через 6 и 12 мес проводили комплексное инструментальное обследование с применением рентгенографии коленных суставов и ультразвуковой денситометрии (УЗД) пяточной кости (ультразвуковой денситометр Achilles, «LUNAR»). Диагностику остеопороза проводили согласно принятым стандартным критериям диагностики (Kanis J.A. et al., 2008; Коваленко В.М. та співавт., 2009): снижение МПКТ в пределах более 2,5 стандартных отклонений (SD) от референтного значения, полученного в результате измерения МПКТ у лиц в возрасте не старше 30 лет — Т-индекс. Для динамического анализа, помимо Т-критерия, использовали Z-показатель (сравнение показателей обследуемого пациента со средними показателями МПКТ у здоровых лиц той же возрастной группы). Показатели состояния костной ткани в вышеуказанных группах больных, полученные при проведении УЗД пяточной кости, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели МПКТ (Т-критерий, SD; Z-критерий, SD) у пациентов с гонартрозом (по данным УЗД)

Группа	Т-критерий, SD		Z-критерий, SD	
	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес
1-я	-1,49±1,01	-1,59±1,02	0,04±0,84	-0,06±0,83
2-я	-1,12±1,03	-1,24±1,04	0,18±1,03	0,08±1,04

На фоне проводимой терапии нимесулидом и диклофенаком у пациентов обеих групп незначительно снизилась МПКТ за период наблюдения (табл. 3). Через 12 мес в 1-й группе (где применяли нимесулид) снижение Т-критерия составило 1,57% ($p<0,05$), Z-критерия — 1,67% ($p<0,05$). Во 2-й группе (где применяли диклофенак) Т-критерий снизился на 1,87% ($p<0,05$), Z-критерий — на 2,27% ($p<0,05$). Большее снижение Т- и Z-показателей в группе, принимавшей диклофенак, возможно, объясняется отличием в механизме действия вышеуказанных НПВП, а точнее — не ЦОГ-зависимыми механизмами, присущими нимесулиду (блокирование синтеза оксида азота и гипероксидных радикалов, стромелизина

и коллагеназы и др.). Безусловно, данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

Таблица 3

Динамика МПКТ (Т-критерий, %; Z-критерий, %) при лечении нимесулидом (1-я группа) и диклофенаком (2-я группа) по данным УЗД

Группа	Динамика Т-критерия, %		Динамика Z-критерия, %	
	за 6 мес	за 12 мес	за 6 мес	за 12 мес
1-я	-0,87±0,86*	-1,57±0,86*	-0,97±1,00*	-1,67±1,03*
2-я	-1,00±0,79*	-1,87±0,78*	-1,07±0,98*	2,27±1,01*

* $p<0,05$.

Таким образом, в настоящее время благодаря развитию молекулярной биологии кости, остеоиммунологии, можно проследить тесную связь между такими процессами, как воспаление и МПКТ. И хотя остаются пробелы в понимании физиологических и патологических реакций метаболизма кости, уже разрабатываются все новые и новые терапевтические мишени для подавления чрезмерной резорбции костной ткани и увеличения формирования костей (Rachner T.D. et al., 2011).

ЛИТЕРАТУРА

- Коваленко В.М. (2009) Ревматичні захворювання: сучасні тенденції фармакотерапії. Укр. ревматол. журн., 3(37): 5–11.
- Коваленко В.М., Поворожнюк В.В., Борткевич О.П. та ін. (2009) Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 3(37): 23–39.
- Шуба Н.М. (2006) Эффекты НПВП, не обусловленные ингибированием циклооксигеназы-2. Мистецтво лікування, 9(35): 79–81.
- Шуба Н.М. (2008) Остеопороз — актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии. Укр. ревматол. журн., 2(32): 5–14.
- Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. (2006) Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. Ann. Rheum. Dis., 65: 998–1005.
- Bauer D.C. et al. (1996) Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. J. Bone Miner. Res., 11: 29–35.
- Carbone L.D. et al. (2003) Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. J. Bone Miner. Res., 18: 1795–1802.
- Cottrell J., O'Connor J.P. (2010) Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Bone Healing. J. Pharmaceuticals, 3: 1668–1693.
- Giner M., Rios J., Montoya J. et al. (2009) RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from postmenopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. J. Steroid Biochem. Molecular Biology, 113: 46–51.
- Henrotin Y. (2010) Advances in the Treatment of Osteoarthritis and the Role of Chondroitin Sulphate — A Review. European Musculoskeletal Review, 5(2): 11–17.
- Hofbauer L.C., Heufelder A.E. (2001) Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: new concepts of the pathogenesis and therapy of metabolic bone diseases. Dtsch Med. Wochenschr., 126: 145–150.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. (2008) Європейські рекомендації з діагностики та ведення остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 4(34): 10–32.
- Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J. et al. (2007) Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. Arthritis Res. Ther., 9(6): R 117.

Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J.P. et al. (2003) Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Modern Rheumatology*, 13: 7–14.

Lane N.E. et al. (1997) Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in elderly women: effects on a marker of bone resorption. *J. Rheumatol.*, 24: 1132–1136.

Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. (2008) Fundamentals of Osteoporosis. 3rd edn., Vol. 1, Elsevier, San Diego, p. 1941.

Murakami N. (1998) Effects of novel nonsteroidal anti-inflammatory drug (M-5011) on bone metabolism in rats with collagen-induced arthritis. *Eur. J. Pharmacol.*, 352: 81–90.

Rachner T.D., Khosia S., Hofbauer L.C. (2011) Osteoporosis: now and the future. *J. Lancet*, 377(9773): 1276–1287.

Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. (2006) Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd edn., Elsevier, San Diego, 919.

van Staa T.P. et al. (2000) Use of anti-inflammatory drugs and risk of fractures. *J. Bone*, 27: 563–568.

Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J. et al. (2009) RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*, 2: 56–64.

Zacher J. et al. (2001) Prevention of periarticular ossification and replacement with rofecoxib 25 mg. Abstract EULAR 2001, Prague.

ВПЛИВ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА МІНЕРАЛЬНУ ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА ДАНИМИ ЛІТЕРАТУРИ

Н.М. Шуба, Т.М. Тарасенко, А.С. Крилова

Резюме. У статті наведено сучасні дані літератури про молекулярні та клітинні механізми ремоделювання кістки. Проаналізовано вплив нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та симптоматичних повільнодіючих протиартрозних препаратів (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA*) (хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат) на мінеральну щільність кісткової тканини. На основі результатів клінічних досліджень за даними літератури виявлено суперечливі дані впливу НПЗП на міне-

ральну щільність кістки. Наведено результати власного дослідження впливу диклофенаку і німесуліду на мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів із гонартрозом.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, ремоделювання, нестероїдні протизапальні препарати, хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат, RANKL, OPG.

INFLUENCE OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON BONE MINERAL DENSITY ON THE LITERATURE INFORMATION

N.M. Shuba, T.N. Tarasenko, A.S. Krylova

Summary. In these article the current literature review is presented, describing molecular and cellular mechanisms of bone remodeling. Influence of NSAIDs and symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — *SYSADOA* (chondroitin sulfate, glucosamin sulfate) on the bone mineral density is analysed. The data from clinical researches presented contradictory influences of NSAIDs on the bone mineral density. The own research data of influence of diclofenac and nimesulide on the bone mineral density in patients with gonarthrosis are shown.

Key words: bone mineral density, remodeling, non-steroidal anti-inflammatory drugs, chondroitin sulfate, glucosamin sulfate, RANKL, OPG.

Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика