

Перспективные направления терапии остеоартроза

Алексеева Л.И., Зайцева Е.М.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; alekseeva@iramn.ru

Contact: Lyudmila Alekseeva; alekseeva@iramn.ru

Поступила 24.04.14

В статье обсуждаются новые механизмы патогенеза остеоартроза (ОА). Особое внимание уделено роли процессов ремоделирования субхондральной кости, медиаторам воспаления, костным морфогенным белкам и др. Эти данные могут иметь важное значение для разработки новых подходов к лечению ОА.

Ключевые слова: остеоартроз; субхондральная кость; цитокины.

Для ссылки: Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–250.

PERSPECTIVE DIRECTIONS OF OSTEOARTHRITIS THERAPY

Alekseeva L.I., Zaitseva E.M.

The paper discusses the new mechanisms of osteoarthritis (OA) pathogenesis. Particular emphasis is placed on the role of subchondral bone remodeling, inflammatory mediators, bone morphogenetic proteins, etc. These data may be of great importance for elaborating new approaches to OA treatment.

Key words: osteoarthritis; subchondral bone; cytokines.

For reference: Alekseeva L.I., Zaitseva E.M. Perspective lines of therapy for osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):247–250.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-247-250>

Проблема остеоартроза (ОА) всегда привлекала внимание врачей и исследователей. Причиной тому не только широкое распространение заболевания и постоянное увеличение числа больных, но и многогранность патогенеза ОА. Несмотря на то что симптомы заболевания весьма типичны — боль в суставах и ограничение функциональной способности, — механизмы их развития крайне многообразны. Большая социальная значимость заболевания и возрастающие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных ОА заставляют по-новому взглянуть на патогенетические аспекты заболевания и альтернативные пути его терапии.

С момента начала изучения ОА знания о патогенезе заболевания претерпели значительную эволюцию — от представлений об ОА как о «возрастной» патологии, заключающейся в уменьшении толщины и объема суставного хряща, до признания факта, что данная нозология является комплексной, с вовлечением в патологический процесс всех структур сустава. Кроме того, появились сведения об иммунологических и генетических аспектах заболевания, а также об участии нейрогенных механизмов в формировании болевого синдрома.

Ряд исследований демонстрирует, что полиморфизм многих генов может быть связан с развитием ОА [1–3]. Но, по-видимому, это может иметь значение и для прогрессирования заболевания, а также обуславливать различия в его фенотипических вариантах. Известно, что далеко не всегда рентгенологические изменения, свойственные ОА и выявляющиеся у подавляющего числа пожилых людей, сопровождаются

развитием симптоматики ОА. В самом течении заболевания также наблюдаются значительные различия — встречается как изолированное поражение одного-двух суставов, так и генерализованный процесс. Различия в прогрессировании заболевания касаются не только скорости, но и характера поражения сустава — равномерного сужения суставной щели или сужения преимущественно в одном отделе. Кроме того, в последнее время некоторые авторы склонны выделять так называемый гипертрофический вариант ОА — с формированием массивных краевых остеофитов — и «атрофический» вариант, при котором рентгенологические изменения заключаются в основном в сужении суставной щели, без значительного роста остеофитов.

Таким образом, согласно современным представлениям ОА является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов [4, 5].

Патогенетические звенья ОА широко представлены в литературе. Мы остановимся на некоторых из них, а именно — тех, изучение которых создает предпосылки к разработке новых лекарственных средств для лечения ОА. Одним из таких важных моментов является субхондральная кость (СХК). Во многих исследованиях, проводимых в последние десятилетия, было продемонстрировано, что развитие субхондрального остеосклероза и формирование остеофитов часто предшествуют первым изменениям в суставном хряще и последующему сужению суставной щели. В дальнейшем было показано, что нарушения архитектуры СХК могут способствовать прогрессированию ОА.

Изменения, формирующиеся в СХК при ОА, во многом обусловлены метаболическими нарушениями. Важную роль в ускорении метаболических процессов в СХК играет нарушение регуляции метаболизма костных клеток. Одна из причин этого — дефицит половых гормонов, приводящий к нарушению функционирования триады «остеопротегерин / рецептор, активирующий фактор транскрипции NFκB / лиганд этого рецептора» (OPG/RANK/RANKL), что проявляется повышением экспрессии RANKL стромальными клетками. RANKL, связываясь с RANK, экспрессируемым на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и функциональную активность зрелых клеток [6, 7]. При этом также снижается экспрессия антагониста RANK — OPG — стромальными клетками и остеобластами [8].

Одновременно с усилением костной резорбции происходит замедление костеобразования — уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ). Среди других механизмов рассматривается снижение уровня костного морфогенного белка человека (BMP7) — члена семейства ТФРβ [9], потенциально способного усиливать костеобразование. В то же время выявлено повышение содержания в СХК антагонистов BMP [10].

Следствием ускорения метаболических процессов в СХК являются неполноценная минерализация костной ткани и снижение ее биомеханических свойств [11, 12]. Но при ОА меняется не только архитектура СХК, наблюдаются изменение фенотипа и нарушение функции остеобластов и остеокластов [13, 14], продуцирующих различные цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, которые транспортируются в вышележащий хрящ и инициируют деградацию суставного хряща [15, 16]. Усиление локального синтеза интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ17 тоже способствует ускорению остеокластогенеза и костной резорбции [17, 18].

Описанные механизмы создали предпосылки для использования антиостеопоретических препаратов при ОА. В клинической практике делаются попытки использовать бисфосфонаты (БФ) и стронция ранелат (СР).

К основным механизмам действия БФ при ОА относятся:

- 1) ингибирование костной резорбции и усиление дифференциации остеобластов [19, 20];
- 2) улучшение биомеханических свойств кости;
- 3) ингибирование активности матриксных металлопротеиназ (ММП), особенно ММП1 и ММП3;
- 4) хондропротективный эффект, подтвержденный снижением уровня маркеров деградации суставного хряща, а также гистоморфометрически [21];
- 5) уменьшение сосудистой инвазии в зону кальцифицированного хряща;
- 6) замедление апоптоза хондроцитов.

Сходные механизмы характерны и для СР; он также ингибирует дифференцировку остеокластов и их функциональную активность посредством NFκB-пути [22], усиливает репликацию преостеобластов и активность функционирующих клеток, синтез коллагена I типа и минерализацию костного матрикса [23], может контролировать

дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток в остеобласты. Эффективность СР при ОА подтверждена рядом экспериментальных исследований. В работе D.G. Yu и соавт. [24], помимо влияния СР на процессы ремоделирования в СХК, отмечены замедление деградации суставного хряща и значимое уменьшение апоптоза хондроцитов. По данным лабораторных исследований, СР достоверно усиливает формирование хрящевого матрикса посредством увеличения синтеза высокомолекулярных протеогликанов [25].

Подробное изучение свойств антиостеопоретических препаратов позволило в последние годы рассматривать их применение для лечения ОА. Другие направления терапии продолжают активно изучаться.

Как уже было сказано выше, значительное место в патогенезе ОА отводится цитокинам. Наибольший интерес представляют ИЛ1 и ФНОα. Данные цитокины, продуцируемые активированными синовиоцитами, мононуклеарами и хондроцитами, регулируют экспрессию мРНК ММП. Хондроциты реагируют на выброс ИЛ1β снижением синтеза компонентов матрикса и усилением секреции ММП, способных вызывать деградацию хрящевой ткани. Важнейшую роль в поддержании воспаления и деградации коллагена II типа играют ММП3 и ММП13. Известно, что при ОА снижается содержание естественного ингибитора ИЛ1β — антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra), что способствует усилению катаболического эффекта ИЛ1β на хрящевую ткань. Также установлено, что хондроциты при ОА экспрессируют значительно большее количество p55ФНОα-рецепторов, вследствие чего повышается чувствительность хрящевой ткани к воздействию ФНОα. Следовательно, указанные особенности могут быть точкой приложения лекарственных средств при ОА.

В настоящее время имеется опыт применения ингибиторов ИЛ1 в лечении ОА; в частности, использование рекомбинантного ИЛ1Ra в экспериментальной модели ОА у кроликов сопровождалось снижением транскрипции ММП3 в клетках синовии. Таким образом, модулирование активности ИЛ1 и ФНОα потенциально может быть эффективным направлением в лечении ОА [26]. Установлено существование генетических различий в уровне секреции цитокинов, которое обуславливает риск развития заболевания. Так, люди с высоким уровнем ИЛ1β и ИЛ1Ra, а также низким уровнем ИЛ10 имели повышенный риск развития ОА (отношение шансов составляло 3,3; 8,0 и 3,1 соответственно) [27], что может быть связано с полиморфизмом генов, кодирующих синтез цитокинов. Данная гипотеза была проверена в ходе недавнего исследования, в котором изучили полиморфизм *IL1RN* (гена, кодирующего секрецию ИЛ1Ra) у больных ОА. Идентифицирован вариант, достоверно ассоциирующийся с низкой биодоступностью ИЛ1β (которая определяется соотношением уровней ИЛ1β и ИЛ1Ra) и большим числом рентгенологически подтвержденных локализаций ОА. Полагают, что в нормальном хряще низкая биодоступность ИЛ1β для ИЛ1Ra (как результат генетической вариативности кластера гена ИЛ1) может стать причиной неэффективного восстановления поврежденной хрящевой ткани [28].

В других исследованиях изучался уровень экспрессии ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT1), ИЛ1β и ФНОα у больных ОА. Оказалось, что

уровни экспрессии всех трех факторов были выше у больных ОА по сравнению с контролем. Кроме того, ИЛ1 β индуцировал экспрессию NFAT1 в хондроцитах. Один из Ca²⁺-связывающих белков — кальцинейрин — дефосфорилирует NFAT1, что приводит к перемещению его в ядро, где он связывается с промоторными участками различных генов и регулирует их транскрипцию. Использование так называемых сайленсеров — белков, замедляющих транскрипцию генов путем взаимодействия с областью связывания фактора NFAT1, — приводило к снижению экспрессии ФНО α , ММП1, 3 и 9 хондроцитами. Таким образом, кальцинейрин — NFAT-ингибиторы могут в дальнейшем стать эффективными средствами в терапии ОА [29].

Помимо цитокинов, значительная часть работ посвящена исследованию BMP. В последние годы получены данные, свидетельствующие о значительной роли этого семейства протеинов в патогенезе ОА. По данным мета-анализа проведенных исследований, выявлено наличие достоверной ассоциации между полиморфизмом (rs143383) гена *BMP14* и ОА, выявленной в части анализируемых исследований [30]. В ходе изучения свойств семейства BMP было обнаружено, что один из его представителей — остеогенный протеин 1, или BMP7, — играет роль в восстановлении хряща. В литературе описан потенциальный анаболический эффект BMP7 в отношении хрящевой ткани: способность стимулировать синтез компонентов матрикса без индуцирования гипертрофии и пролиферации хондроцитов, а также выступать в качестве антагониста различных катаболических медиаторов [31]. У больных ОА исследована связь между уровнем BMP7 в синовиальной жидкости с возрастом, а также концентрацией антиоксидантов в сыворотке крови и маркеров метаболизма хряща (гиалуроновая кислота и кератансульфат) в синовиальной жидкости. Была выявлена значимая негативная корреляция BMP7 с возрастом больных, что подтвердило значимую роль BMP7 в старении и дегенерации хряща [32].

Способность BMP7 восстанавливать хрящевую ткань *in vivo* была продемонстрирована в экспериментальных моделях ОА. В одной из них исследована эффективность внутрисуставного введения BMP7 после повреждения ко-

ленного сустава (введение препарата проводилось в 1-й, 21-й или 90-й день после травмы). В коленных суставах, в которые BMP7 вводился немедленно после травмы, зафиксированы гораздо меньшие повреждения суставного хряща, а также отсутствие прогрессирования в период наблюдения. При введении препарата через 3 нед после травмы отмечалось замедление прогрессирования хондропатии по сравнению с контролем, через 12 нед статистических различий с контролем выявлено не было. Таким образом, авторы указывают на то, что BMP7 может быть использован в терапии ОА и иметь хондропротективный эффект, при условии раннего введения — в пределах 3–4 нед после травмы [33].

В нескольких исследованиях продемонстрирована важная роль сфинголипидов в поддержании гомеостаза хряща. Данные соединения, в большом количестве присутствующие в мембранах клеток нервной ткани, в отличие от обычных мембранных фосфолипидов, содержат в своем составе вместо глицерина аминокислотный спирт сфингозин. Было показано, что синтетические производные сфингозина — церамиды — обладают способностью ингибировать экспрессию ММП1, 3 и 13 хондроцитами и индуцировать их апоптоз [34].

Все описанные новые направления в терапии ОА требуют дальнейшего изучения. Часть результатов пока получена только в условиях *in vitro*. Однако изучение проблемы ОА и его терапевтического лечения продвигается значительными темпами, что позволяет надеяться на возможное внедрение в практику тех препаратов, которые в настоящее время находятся в стадии экспериментального исследования.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S39–44.
2. Mabuchi A, Ikeda T, Fukuda A, et al. Identification of sequence polymorphisms of the COMP (cartilage oligomeric matrix protein) gene and association study in osteoarthritis of the knee and hip joints. *J Hum Genet*. 2001;46(8):456–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100380170045>.
3. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(3):581–603. DOI: [10.1016/j.rdc.2008.04.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2008.04.008).
4. Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study. *BMJ*. 2000;321(7270):1179–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1179>.
5. Das SK, Farooqi A. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):657–75. DOI: [10.1016/j.berh.2008.07.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2008.07.002).
6. Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic-cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bonemass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(4):1566–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.4.1566>.
7. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390(6656):175–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/36593>.
8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000;15(1):2–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.2>.
9. Griffith DL, Keck PC, Sampath TK, et al. Three-dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm for the transforming growth factor beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(2):878–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.2.878>.
10. Tardif G, Hum D, Pelletier JP, et al. Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2521–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20441>.
11. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of

- cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Mineral Res.* 1997;12(4):641–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.641>.
12. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology.* 2004;41(3–4):349–58.
13. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):442–55. DOI: 10.1002/art.23159.
14. Chan TF, Couchourel D, Abed E, et al. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Mineral Res.* 2011;26(7):1399–410. DOI: 10.1002/jbmr.358.
15. Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(5):628–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200309000-00018>.
16. Prasadani I, van Gennip S, Friis T, et al. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1349–60. DOI: 10.1002/art.27397.
17. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115–37.
18. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss-revisited. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):231–9. DOI: 10.1002/jbmr.1500.
19. Yu X, Scholler J, Foget NT. Interaction between effects of parathyroid hormone and bisphosphonate on regulation of osteoclast activity by the osteoblast-like cell line UMR-106. *Bone.* 1996;19(4):339–45. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(96\)00184-6](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(96)00184-6).
20. Reinholz GG, Gets B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res.* 2000;60(21):6001–7.
21. Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K, et al. Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2011;29(10):1572–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jor.21394>.
22. Caudrillier A, Hurtel-Lemaire AS, Wattel A, et al. Strontium ranelate decreases RANKL-induced osteoclastic differentiation in vitro: involvement of the calcium sensing receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;78(4):569–76. DOI: 10.1124/mol.109.063347. Epub 2010 Jun 28.
23. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol.* 2009;157(7):1291–300. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x. Epub 2009 Jun 25.
24. Yu DG, Ding HF, Mao YQ, et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(3):1–10. DOI: 10.1038/aps.2012.167. Epub 2013 Jan 21.
25. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.299>.
26. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 2002;39(1–2):237–46.
27. Riyazi N, Slagboom E, de Craen AJ, et al. Association of the risk of osteoarthritis with high innate production of interleukin-1 β and low innate production of interleukin-10 ex vivo, upon lipopolysaccharide stimulation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21014>.
28. Meulenbelt I, Bos SD, Kloppenburg M. Interleukin-1 gene cluster variants with innate cytokine production profiles and osteoarthritis in subjects from the Genetics, Osteoarthritis and Progression Study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1119–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27325>.
29. Sun R, Zhang B, Chen L, Sun J. Role of nuclear factor of activated T cells 1 in the pathogenesis of osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2014 Jan;7(1):195–8. Epub 2013 Nov 7.
30. Liu J, Cai W, Zhang H, et al. Rs143383 in the growth differentiation factor 5 (GDF5) gene significantly associated with osteoarthritis (OA) – a comprehensive meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2013;10(3):312–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.5455>.
31. Chubinskaya S, Frank BS, Michalska M, et al. Osteogenic protein 1 in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis: relationship with disease and levels of hyaluronan and antigenic keratan sulfate. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1947>. Epub 2006 Apr 28.
32. Bhutia SC, Singh TA, Sherpa ML. Correlation of the osteogenic protein-1 (OP-1) with age, cartilage metabolic markers and antioxidants in the osteoarthritic patients of sikkim. *J Clin Diagn Res.* 2013 Aug;7(8):1565–7.
33. Hurtig M, Chubinskaya S, Dickey J, Rueger D. BMP-7 protects against progression of cartilage degeneration after impact injury. *J Orthop Res.* 2009 May;27(5):602–11. DOI: 10.1002/jor.20787.
34. Sabatini M, Rolland G, Leonce S, et al. Effects of ceramide on apoptosis, proteoglycan degradation, and matrix metalloproteinase expression in rabbit articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267(1):438–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.1983>.