

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ОСТЕОАРТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ, ПРОГРЕССИРОВАНИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДАХ

POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS: CONTEMPORARY VIEWS OF DEVELOPMENT, PROGRESSION AND THERAPEUTIC APPROACHES

Головач И.Ю. Егудина Е.Д.

Golovach I.Yu. Yehudina Ye.D.

Клиническая больница «Феофания»
Государственного управления делами,
г. Киев, Украина,

Feofaniya Clinical Hospital,
Kyiv, Ukraine,

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»
МОЗ Украины,
г. Днепр, Украина

Dnepropetrovsk Medical Academy
of Health Ministry of Ukraine,
Dnipro, Ukraine

Большой процент пациентов с остеоартритом (ОА) – это пациенты, перенесшие травмы суставов. Посттравматический ОА (ПТОА) – разновидность ОА, где установленным этиологическим фактором является травма.

Цель – рассмотреть проблему развития и прогрессирования ПТОА, патогенез посттравматической дегенерации хряща с учетом молекулярных, механобиологических и клеточных событий. Осветить вопросы эффективных терапевтических стратегий ПТОА.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы с 2005 по 2018 г. по проблеме развития ПТОА, терапевтических подходов к его лечению и предотвращению прогрессирования. В исследовании использовались данные баз MEDLINE, PubMed и eLIBRARY.RU.

Результаты. Воспаление является ведущим патогенетическим механизмом ОА, ассоциированное с суставными симптомами и прогрессированием заболевания. Признаки воспаления наблюдаются в суставных жидкостях и тканях пациентов с повреждениями суставов, и эти воспалительные механизмы способствуют развитию ПТОА и прогрессированию его после травмы. Наиболее частые травмы, приводящие к ПТОА – это внутрисуставные переломы, особенно осложнившиеся гемартрозом, повреждения менисков и/или связочного аппарата, травмы хрящевой ткани. Модели ПТОА на животных способствуют пониманию факторов и механизмов, участвующих в хронической прогрессирующей дегенерации хряща, наблюдаемой после predisposing повреждения. Специфические аспекты воспаления, наблюдаемые при ПТОА, включают продуцирование цитокинов и хемокинов, синовиальную реакцию, клеточную инфильтрацию и активацию воспалительного пути, приводят к прогрессирующей дегенерации хряща и развитию хронических посттравматических симптомов.

Выводы. Данный обзор литературы подытоживает результаты актуальных исследований патогенетических механизмов, ассоциированных с развитием ПТОА, подчеркивает роль воспаления в развитии болезни и позволяет оценить потенциальные возможности раннего фармакологического вмешательства. И хотя оптимальный подход и сроки противовоспалительных вмешательств после травмы сустава еще не определены, данная работа дает надежду на будущее по модификации болезни.

Ключевые слова: посттравматический остеоартрит; травма сустава; воспаление; лечение.

A significant proportion of patients with osteoarthritis (OA) are patients who suffer from joint injuries. Posttraumatic OA (PTOA) is a type of OA having trauma as the etiological factor.

Objective – to investigate the problem of development and progression of PTOA, the pathogenesis of the cartilage posttraumatic degradation, taking into account molecular, mechanobiological and cellular events. To cover the questions about effective therapeutic strategies of PTOA.

Materials and methods. We performed a systematic review of the literature from 2005 to 2018 on the problem of PTOA development, therapeutic approaches to its treatment and prevention of progression. The study used data bases MEDLINE, PubMed and eLIBRARY.RU.

Results. Inflammation is a main feature of OA, which is associated with joint symptoms and disease progression. The signs of inflammation can be observed in joint fluids and tissues in patients with joint injuries, and these inflammatory mechanisms promote the risk of development of PTOA and its posttraumatic development. The most common injuries leading to PTOA are intraarticular fractures, especially complicated by hemarthrosis, injuries to menisci and/or ligaments, and cartilaginous tissue damages. Animal models of PTOA promote the understanding of factors and mechanisms involved in chronic progressive cartilage degradation observed after a predisposing injury. Specific aspects of inflammation observed in humans, including cytokine and chemokine production, synovial reaction, cellular infiltration and inflammatory pathway activation, are also observed in models of PTOA and cause the progressing degeneration of a cartilage and development of chronic posttraumatic symptoms.

Conclusion. This review of the literature summarizes the results of current studies of pathogenetic mechanisms associated with the development of PTOA, emphasizes the role of inflammation in the development of the disease and allows evaluating the potential of early pharmacological intervention. Although the optimal approach and timing of anti-inflammatory interventions after joint injury are yet to be determined, this work should provide hope for the future modification of the disease.

Key words: posttraumatic arthritis; joint injury; inflammation; treatment.

Остеоартроз и остеоартрит

Ревматологи и рентгенологи на рубеже веков дифференцировали две основные формы хронического артрита: 1) атрофический артрит с

синовиальным воспалением, с формированием эрозий и/или атрофией хряща и кости (например, ревматоидный артрит) и 2) гипертрофический артрит, характери-

зующийся очаговой потерей хряща, без формирования типичного воспалительного каскада, а также рост (гипертрофия) прилегающей кости и мягких тканей [3]. Послед-

няя группа стала синонимом остеоартроза. Этот термин подчеркивал отсутствие явного воспаления и даже использовался в качестве суррогата нормальной ткани суставов. Остеоартроз считался по своей природе невоспалительным заболеванием подвижных суставов, характеризующимся ухудшением свойств суставного хряща и образованием новой кости на поверхностях суставов и краях, в основе которого, как полагали, лежит замедление восстановительных процессов в поврежденном хряще. В процессе экспериментов на животных это мнение было подтверждено обнаружившемся отсутствием кровоснабжения хрящевой ткани, низким метаболизмом хондроцитов и их неспособностью к восстановлению поврежденного хряща. Изменения в динамическом равновесии между синтезом и деградацией матрикса хондроцитами было расценено ведущим механизмом в развитии дегенерации суставного хряща, приводящим к остеоартрозу. Таким образом, остеоартроз определялся как первичное невоспалительное заболевание суставов, развивающееся у лиц старше 45-50 лет, основным клиническим признаком которого является боль механического типа, и имеющее определенные диагностические признаки поражения суставов при проведении визуализирующих диагностических методов исследования [3].

Однако в последнее время доказано, что такой взгляд является некорректным, и более обоснован термин «остеоартрит» (ОА) – патологическое ремоделирование суставных тканей, корригируемое различными провоспалительными факторами, которые продуцируются синовием и субхондральной костной тканью [3]. Хроническое воспаление – характерный признак ОА, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты суставной ткани: хрящ, синовиальная оболочка, суставная капсула, связки, сухожилия и субхондральная кость [15]. В этиопатогенезе ОА ведущими биомеханическими факторами являются патологические изменения в суставном хряще, обусловленные аномальной нагруз-

кой [16]. Таким образом, травма-индуцированные повреждения структуры суставного хряща приводят к длительному воспалительному процессу [12].

Посттравматический остеоартрит

Посттравматический ОА (ПТОА) – разновидность ОА, где установленным этиологическим фактором является травма [24]. Основными травматическими повреждениями, приводящими к ПТОА, являются разрывы и значительные повреждения менисков и/или связочного аппарата, хрящевой ткани, внутрисуставные переломы, особенно если они сопровождаются гемартрозом. Травматическое повреждение сустава, ассоциированное с нарушением биомеханики, значительно увеличивает риск возникновения ПТОА [8]. Возникновение ПТОА характерно преимущественно для молодых пациентов и характеризуется достаточно быстрым прогрессированием [10].

В отличие от возраст-зависимого и/или метаболического ОА, при ПТОА, учитывая знание времени травматического события, которое способствовало повреждению сустава, можно понять и оценить патогенетические механизмы после его повреждения.

Следует отметить, что нарушение функционирования, нестабильность сустава часто возникают не только после травмы, но и после хирургических вмешательств по рестабиллизации сустава. Согласно данным литературы, хирургические операции, проведенные для стабилизации сустава, являются факторами, ассоциированными с прогрессирующей дегенерацией суставов [12], отмечено, что в среднем через 20 лет после проведения операции по удалению мениска у 3/4 пациентов развивался тибioфemorальный или пателлофemorальный ОА [38]. Обнаружено, что у таких пациентов в течение значительного времени в синовиальной жидкости (СЖ) наблюдается повышение уровня провоспалительных маркеров, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО α), что позволило предложить, что эти показатели

способствуют развитию ПТОА и прогрессированию ОА [26].

Обнаружено, что менискэктомия усугубляет дальнейшее повреждение суставного хряща. Согласно данным литературы, после артроскопической менискэктомии из-за разрыва мениска формируется «менискэктомия-индуцированный остеоартрит», частичная менискэктомия увеличивает риск ОА в четыре раза, что оценивалось через 16 лет после операции. При проведении сравнения степени восстановления хряща определено, что оно происходило более эффективно и быстро в случае дегенеративного поражения мениска, чем в случае отсутствия его, что можно объяснить вторичным повреждением суставных тканей [29].

Наиболее частыми причинами, приводящими к ПТОА, являются внутрисуставные переломы, травмы мениска, связочного аппарата и хрящевой ткани [30]. Среди суставов чаще всего травмируются голеностопный и коленный суставы. Общей особенностью травм суставов, которые вызывают ПТОА, является внезапное приложение механической силы (удара) к суставной поверхности. Степень механического повреждения зависит от интенсивности удара. Исследования показывают, что более сильное энергетическое воздействие вызывает большее локальное повреждение тканей, что измеряется экспериментально по доле клеток, высвобождающих активные формы кислорода, гибели хондроцитов и разрушении матрикса [10, 11]. Различные уровни прикладываемой энергии удара вызывают разные типы повреждения суставов с различными ответными реакциями на восстановление и с различным потенциалом заживления: 1) повреждение клеток и/или матрикса, которое не вызывает макроскопическое разрушение структуры хряща или кости; 2) повреждение клеток и/или матрикса наряду с макроскопическим разрушением структуры сустава хряща без смещенного перелома кости (эти повреждения могут быть связаны с микроразрушениями кальцифицированного хряща и в некоторых случаях субхондральной или трабекулярной

кости; 3) переломы со смещением суставной поверхности, распространяющиеся на хрящ и кость [12, 13]. Низкоэнергетические травмы, включая ушибы суставов, вывихи и повреждения связок, обычно вызывают первые два типа повреждения суставной поверхности, в то время как травмы с более высокой энергией воздействия вызывают внутрисуставные переломы со смещением [8, 9].

Существует достаточно доказательств того, что разрыв передней крестообразной связки (ПКС) и разрыв мениска являются двумя основными факторами риска для развития ПТОА коленного сустава [10]. Повреждения ПКС часто возникают у молодых пациентов, особенно у спортсменов, что приводит к боли, функциональным нарушениям и снижению физической активности так называемых молодых пациентов со старыми коленями.

Повреждения приводят к скоплению крови в полости сустава (формирование гемартроза), кроме того изменения формируются и на клеточном уровне в виде апоптоза хондроцитов и остеобластов, высвобождения большого количества провоспалительных медиаторов. Исследования острой посттравматической стадии показали повышенную экспрессию молекул, участвующих как в катаболических, так и в анаболических процессах [7, 37].

Патологические изменения провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке сустава

Согласно ряду исследований СЖ, у относительно молодых пациентов с травматическим повреждением ПКС обнаружены высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , в большей степени за счет ИЛ-8 и ФНО α [44]. В первую очередь в СЖ снижается концентрация ИЛ-1, а уровни ИЛ-6 и ФНО α остаются повышенными в течение более длительного времени (около 6 месяцев после травмы) [11].

После разрыва ПКС в течение нескольких первых недель обнаружены повышенные уровни ИЛ-10, ИЛ-1Ra в СЖ, которые снижались в течение 3-6 недель [36], а через 6 месяцев обнаружено сохранение повышенных концентраций ИЛ-1 β

в СЖ, причем уровень повышения прямо коррелирует со степенью хрящевых повреждений [36]. На моделях животных с ПТОА выявлено, что ИЛ-10 и ИЛ-4 защищают суставной хрящ от дальнейшего провоспалительного ответа и предотвращают последствия активации воспаления в ответ на гемартроз, из чего можно сделать вывод о возможном хондротективном действии этих цитокинов [47]. ИЛ-1Ra может останавливать отрицательные эффекты ИЛ-1 в поврежденном суставе [23].

В течение первых двух недель после травмы наблюдаются три фазы: ранняя, характеризующаяся гибелью клеток и воспалительными явлениями; подострая, с сохранением воспаления, но более низкой интенсивности; и поздняя, характеризующаяся прежде всего увеличением деградации суставного матрикса [40]. Предполагается, что активация дополнительного протеолитического каскада и toll-подобных рецепторов (TLR), таких как TLR-2 и TLR-4, происходит совместно с цитокинами/хемокинами как первая линия защиты врожденного иммунитета [15.]

Наряду с активацией провоспалительного ответа после травмы отмечается снижение концентрации лубрицина в СЖ, что приводит к увеличению риска более быстрого развития деструктивных изменений в суставе вследствие нарушения вязкоэластичных свойств СЖ. Уровень лубрицина после травмы остается низким на протяжении достаточно длительного периода времени (около 12 мес.) [48]. Уменьшение концентрации лубрицина взаимосвязано с повышенным уровнем ФНО α , выявлено, что ингибирование последнего приводит к повышению концентрации протеогликана-4 [11]. Кроме того, повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α , ИЛ-1 β и тромбоцитарного фактора роста β (TGF- β), тормозят и угнетают образование других суставных лубрикантов — гиалуроновой кислоты, общих протеогликанов, олигомерного матриксного протеина хряща [4].

Острое синовиальное воспаление, связанное с повреждением су-

ставов, тесно связано с клеточной инфильтрацией и коррелирует с тяжестью/степенью повреждения. Исследования на животных моделях подтверждают роль как инфильтрирующих макрофагов, так и Т-лимфоцитов в прогрессировании посттравматического заболевания. Как было показано на трансплантатах крупного рогатого скота, синовиальное воспаление также приводит к окислительному повреждению хондроцитов суставного хряща и матрикса посредством повышенной секреции активных форм кислорода (АФК) и снижения антиоксидантной защиты [44, 49]. В дополнение к непосредственному повреждению жизнеспособных хондроцитов, АФК синергируют с провоспалительными цитокинами и оксидом азота для стимулирования экспрессии катаболических генов через внеклеточную сигнал-регулируемую киназу-1/2 (ERK) и N-терминальную — Junкиназу (JNK) [49].

Патологические изменения матриксных ферментов в синовиальной оболочке сустава

В течение первых часов после травмы, в остром периоде резко возрастает концентрация матриксных ферментов, которые разрушают суставной хрящ: тканевого ингибитора металлопротеиназы, матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3), стромелизина-1, дезинтегрин, металлопротеиназы с тромбоспондином 5 (ADAMTS-5) [20]. Все вышеперечисленные ферменты обуславливают посттравматическое разрушение экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща. При сравнении активности матриксных ферментов ADAMTS-5 вызывает наименее значимые изменения в субхондральной кости и суставном хряще. Белок HTRA1, регулирующий активность инсулиноподобных факторов роста, также участвует в разрушении экстрацеллюлярного матрикса, было обнаружено, что после травмы мениска экспрессия данного белка значительно повышается [39]. Кроме того, в посттравматическом периоде происходит избыточное высвобождение коллагена 2-го типа, что приводит к разрушению протеогликанов

[33], молекулы коллагена, в свою очередь, воздействуя на рецепторный домен (Ddr2) через *ras/raf/MEK/ERK* и сигнальные пути *p38*, приводят к повышенному высвобождению и образованию ММП-13, образованию митоген-активированной протеинкиназы *p38(MAPK p38)* и ядерного фактора капша В (NF-kB) [20]. Есть данные, что коллаген 2-го типа индуцирует экспрессию ММП-1, -2, -13, -14 и провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Относительно новым маркером локальной активации воспалительного каскада после повреждения суставов является тенасцин-С [33]. Тенасцин-С – это гликопротеин экстрацеллюлярного матрикса, который, взаимодействуя с другими матриксными молекулами, играет основную роль в адгезии, миграции и пролиферации клеток. Учитывая низкое содержание тенасцина-С в нормальном суставном хряще взрослого человека, было отмечено, что его заметное увеличение в СЖ после повреждения является продуктом повышенной экспрессии тенасцинахондроцитами и синовиоцитами. Поэтому он считается маркером локальной активации путей воспаления. В частности, тенасцин-С, являясь эндогенным активатором врожденного иммунного рецептора TLR4, отвечает критериям молекулярных паттернов, связанных с повреждением [16]. Этот гликопротеин значительно экспрессирован в хряще и синовиуме поврежденного сустава, в котором в дальнейшем развивается ПТОА [48].

Формирование ПТОА

Соотношение противо- и провоспалительных цитокинов в сторону преобладания последних приводит к хронизации воспаления и в конечном итоге к ПТОА [29]. В подострой и хронической фазе (от 2 месяцев до 1 года) после травмы уровни провоспалительных цитокинов остаются значительно повышенными.

В хронической фазе ведущая роль в формировании ПТОА отводится прогрессирующей потере гликозаминогликанов, а повреждение хряща способствует высвобо-

ждению или расщеплению многих других белков, таких как ММП и коллаген 2-го типа [17]. Многие из этих внеклеточных белков происходят из перичеллюлярного матрикса и могут быть результатом его повреждения. В связи с этим в СЖ после повреждения выявляется множество матричных белков, повышены также уровни фрагментов олигомерных белков коллагена и хряща, генерируемых различными агрегиназами. Поскольку эти фрагменты остаются в течение нескольких лет после травмы, они могут способствовать развитию ПТОА [43]. Более низкая концентрация лубрикантов (гиалуроновая кислота и лубрицин), наблюдаемая в СЖ вследствие протеолиза нейтрофильными ферментами и накопления воспалительных медиаторов, приводит к нарушению смазочной функции. В хронической фазе происходит прогрессирование метаболических и деструктивных изменений в суставных тканях, что приводит в конечном итоге к переходу клинически бессимптомного периода ПТОА в симптоматический период, с болью в суставах и нарушением их функции.

Повреждение суставного хряща инициирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [20]. Повышение концентрации VEGF приводит к снижению экспрессии хондромодулина-1, ангиогенного фактора, последние активно участвуют в поддержании функции и трофики суставного хряща [19].

Патологические изменения суставного хряща и суставной кости при формировании ПТОА

Выраженность патологических изменений, которые формируются при ПТОА, зависит от степени травмирующего фактора.

В остром периоде травмы основными факторами, способствующими развитию ПТОА, являются экстравазация плазмы в СЖ со снижением концентрации лубрицина и гиалуроновой кислоты, снижение синтеза протеогликанов, сверхэкспрессия матричных металлопротеиназ (ММП) и провоспалительных медиаторов функционирующими клетками [27].

В острой посттравматической стадии вследствие травмы появляется повреждение структуры суставных тканей, происходит запуск апоптозахондроцитов и остеобластов [45]. Нарушение биомеханических и физико-химических свойств ткани приводит к значительным изменениям в хондроцитах, изменяя их способность экспрессировать белки, участвующие в метаболических путях, и приводя к гибели клеток. Поскольку хондроциты отвечают за поддержку функций суставного хряща, их гибель через апоптотические механизмы занимает одно из ведущих мест в формировании ПТОА [41]. Это также подтверждается тем фактом, что более высокий процент апоптотических клеток был обнаружен в хряще пациентов с внутрисуставными переломами по сравнению с пациентами с ОА и ревматоидным артритом (РА) без травм [32]. Исследования *in vitro* и *in vivo* выявили связь между гибелью клеток и такими факторами, как энергия удара, близость к суставной поверхности и наличие перелома [1]. В таблице суммированы основные звенья патогенеза ПТОА.

Модели *in vivo* и *in vitro*

В последнее десятилетие появилось достаточно много научных работ, посвященных экспериментальным моделям ПТОА на животных и человеческих культурах тканей, что демонстрирует актуальность данной проблемы. Вероятнее всего, это связано с тем, что более глубокое изучение молекулярных и клеточных процессов, которые приводят к деградации хряща, особенно в острую посттравматическую фазу, открывает новые перспективы для раннего фармакологического вмешательства и профилактики развития ПТОА.

В инициации ПТОА участвуют множество различных механических и биохимических процессов. Поэтому трудно в точности воспроизвести *in vitro* повреждение тканей и активировать специфические клеточные пути. В большинстве исследований исследуется роль травмы с использованием моделей человеческого хряща и с изучением выживаемости клеток, экспрессии

Немедленная (секунды) Immediate (seconds)	Острая (месяцы) Acute (months)	Хроническая (годы) Chronic (years)
Некроз клеток Cellular necrosis	Апоптоз Apoptosis	Ремоделирование суставной ткани Articular tissue remodelling
Разрыв коллагена Collagen laceration	Инфильтрация лейкоцитами и медиаторами воспаления Infiltration with leukocytes and inflammatory mediators	Воспаление Inflammation
Потеря гликозамингликана Glycosaminoglycan loss	Дегидратация экстрацеллюлярного матрикса Extracellular matrix dehydration	
	Дефицит смазочных веществ Deficiency of lubricants	
	Артрофиброз Arthrofibrosis	

генов и медиаторов воспаления. Экспланты хряща подвергаются определенной ударной нагрузке или повторяющимся травмам с помощью различных устройств, и таким образом оценивается аддитивный эффект цитокинов, ингибиторов и лекарственных препаратов на травма-индуцированный воспалительный процесс [34].

Модели животных имеют решающее значение для понимания развития ПТОА и оценки новых возможных методов лечения [13]. Экспериментальный ПТОА обычно индуцируется либо посредством хирургического вмешательства, либо путем непосредственной физической травмы сустава. В первом случае рассекается связка надколенника, а медиальные латеральные мениски удаляются микрохирургическим методом, причем суставной хрящ остается неповрежденным. Хирургическая дестабилизация медиального мениска (ДММ) в настоящее время является наиболее широко выполняемой процедурой для формирования модели ПТОА [14]. ДММ приводит к дегенеративным повреждениям суставного хряща большеберцовой кости в течение 10–12 недель после процедуры, проявляющимся склерозом субхондральной кости и умеренным синовитом. В модели на мышцах с ДММ признаки воспаления возникают очень рано и через 7–10 дней после хирургической процедуры в суставных тканях и СЖ обнаруживаются огромные инфильтраты воспалительных мо-

ноцитов и активированных макрофагов [21].

У модели мышцей с внутрисуставным переломом большеберцовой кости на 3-й день после травмы обнаруживали высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1, сохраняющиеся вплоть до 16-й недели [35], а через 7 дней – появление значительных эрозивных изменений хряща в месте перелома, потерю костной массы и острый синовит в течение 7 дней [9].

Недавние исследования на животных показали, что специфические генетические мутации, которые изменяют синтез различных молекул, могут выступать как предиктивные биомаркеры в развитии хронического посттравматического артрита и ПТОА. В частности, модификации в генах, участвующих в дегградации хрящевого матрикса, воспалении, дифференцировке и апоптозе хондроцитов, способствуют возникновению ПТОА [30].

Исследования эпигенетических феноменов человека позволили выявить некоторые патогенетические механизмы в развитии ПТОА. Так, прогрессированию заболевания способствует снижение CpG метилирования РН домена богатой лейцином повторяющейся протеинфосфатазы 1 (PHLPP1), что ведет к усилению экспрессии PHLPP1. PHLPP1 представляет собой Ser / Thr фосфатазу, которая снижает активность нескольких киназ, стимулирующих анаболическую функцию хряща. Кроме того, было показано, что дефицит PHLPP1 у

мышцей, хирургически дестабилизированных путем рассечения медиальной менисковой связки, защищает от начала развития ПТОА за счет увеличения клеточного содержания и толщины суставного хряща [6].

Лечение и профилактика

Для разработки эффективных терапевтических стратегий необходимо более глубокое понимание молекулярных, механобиологических и клеточных событий, связанных с патогенезом ПТОА, что может открыть интересные перспективы относительно новых терапевтических возможностей и, таким образом, предложить пациентам более безопасные и эффективные методы лечения в острую посттравматическую фазу и в период бессимптомного протекания ПТОА.

В настоящее время не существует утвержденных методов лечения острого посттравматического артрита (ОПТА) и предотвращения возникновения хронического заболевания ПТОА. Основные цели лечения пациентов с ОПТА – свести к минимуму симптомы, вернуть функцию и уменьшить боль. В настоящее время лечение ОПТА включает противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные или внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов), физические упражнения с низким воздействием и изменение образа жизни, например, снижение веса при необходимости. Однако не у всех пациентов обычно

используемое лечение эффективно, часто прибегают к хирургическим методам лечения: артропластике, эндопротезированию. Возможно, что эффективные терапевтические вмешательства на ранних этапах после травмы позволят избежать проведения хирургических вмешательств.

Считается, что профилактические меры являются наиболее эффективной стратегией для ограничения степени острого повреждения суставов и возможного развития ПТОА. Таким образом, идеальная терапия должна включать ранние терапевтические вмешательства на первых этапах после травмы сустава и учитывать несколько патогенных путей.

В доклинических исследованиях было уделено внимание молекулам — потенциальным мишеням для лечения, среди них ингибиторы ММП, каспазы и факторы роста, антиоксиданты и даже мезенхимальные стволовые клетки, которые продемонстрировали эффективность в качестве потенциальных модифицирующих заболевание препаратов на моделях животных с ПТОА [18, 31].

Поскольку считается, что именно активация воспалительных каскадов имеет первостепенное значение для развития хронического заболевания, противовоспалительная терапия представляет собой наилучшую доступную возможность вмешаться на раннем этапе острого посттравматического периода. Исследование, проведенное J.S. Lewis и соавторами, подтверждает эту гипотезу с использованием животной модели [29]. В частности, антицитокиновая терапия продемонстрировала выраженную эффективность в качестве профилактики долгосрочного начала ПТОА.

Ингибирование ИЛ-1 прежде всего за счет влияния на ИЛ-1 β при помощи внутрисуставной инъекции или аденовирусного трансфера ИЛ-1Ra и ретровирусной трансдукции к сверхэкспрессии ИЛ-1Ra являются терапевтически эффективными методами на животных моделях хирургически индуцированного ПТОА [14]. Блокирование ФНО α способствует увеличению выработки лубрикантов и уменьшению

высвобождения гликозаминогликана, что приводило к хондропротективному эффекту на моделях крыс с ОПТА и ПТОА [11]. Использование РНК интерференции с помощью лентивирусных векторов для ингибирования ИЛ-1 β и ФНО α в лечении ПТОА у кроликов продемонстрировало снижение интенсивности повреждения хряща и скорости дегенерации [46]. Однако, хотя оба цитокина играют роль в острой фазе посттравматического процесса, различные исследования, проведенные на моделях мышей, показывают, что внутрисуставное ингибирование в большей степени ИЛ-1, а не ФНО α может снижать развитие хронического процесса, а именно ПТОА [23].

Несмотря на то, что использование всех этих агентов доказало свою эффективность в уменьшении прогрессирования хронического посттравматического воспалительного ответа на животных моделях, было проведено только одно небольшое рандомизированное пилотное клиническое исследование. В настоящее время ИЛ-1Ra является единственным агентом, который использовался в качестве антицитокинового подхода у пациентов с ОПТА. В этом исследовании было отмечено, что ИЛ-1Ra, введенный внутрисуставно в течение 30 дней после травмы ($n = 6$), уменьшил боль и улучшил функцию через 2 недели по сравнению с плацебо ($n = 5$), ИЛ-1Ra также обладал значительным антифиброзным действием [25]. Хотя эта стратегия доказала эффективность на ранней посттравматической фазе, полученные результаты не были подтверждены в более крупных исследованиях.

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 обладает хондропротективным действием, стимулируя коллаген II типа и экспрессию протеогликанов, ингибирует ММП и провоспалительные цитокины, препятствует апоптозу хондроцитов. ИЛ-10 также был терапевтически эффективен на экспериментальной модели раннего ПТОА на животных [49].

Высокие концентрации глюкозамина и родственных аминокислот имеют анаболические и противо-

воспалительные эффекты на хондроциты и другие клетки суставной ткани. Его высокая концентрация в суставах, вероятно, не может быть достигнута после перорального приема, и внутрисуставные инъекции могут представлять эффективный подход к лечению ПТОА. Среди различных аминокислот, которые были протестированы, N-ацетилглюкозамин обладает превосходным спектром активности *in vitro* [42]. Внутрисуставная инъекция N-ацетилглюкозамина была эффективна на модели животных с ПТОА [42].

Гиалуроновая кислота и лубрицин являются важными лубрикантами для хрящевых поверхностей. Концентрации лубрицина в СЖ снижаются у пациентов с ПТОА вследствие деградации энзимов и подавления их синтеза воспалительными цитокинами [22]. На моделях животных с ПТОА внутрисуставные инъекции рекомбинантных лубрицинов приводили к модификации болезни и хондропротекции [11]. Подобно лубрицину, гиалуроновая кислота действует на воспаленные суставы, и есть многочисленные сообщения о ее хондропротекторной активности в экспериментальных моделях ПТОА [5].

ВЫВОДЫ

Таким образом, травма является этиологическим фактором ПТОА, который развивается после нее. Однако даже при проведении хирургического вмешательства риск формирования ПТОА есть у каждого второго пациента после травмы и составляет чуть более 50 % [24]. Наиболее опасен острый посттравматический период, когда происходят максимальные патологические изменения в синовии, суставном хряще и субхондральной кости, которые сохраняются до 1 года. Лечение ПТОА является сложной задачей. В настоящее время отсутствуют биохимические маркеры, которые предсказывают или коррелируют с прогрессированием заболевания, и лечение ограничивается восстановлением и стабилизацией сустава. Противовоспалительная терапия, в частности внутрисуставное ингибиро-

ние цитокинов, может обеспечить эффективный подход для снижения или предотвращения развития ПТОА. Идеальная терапия должна быть разнообразной и включать положительные воздействия на метаболизм хондроцитов и стимуляцию внутреннего восстановления, в то же время подавляя катаболические пути, которые приводят к гибели хондроцитов и потере матрикса.

Был идентифицирован ряд молекулярных мишеней и возможных лекарственных агентов, эффективных на животных моделях с травмами суставов и ПТОА

Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить конкретные маркеры для раннего выявления прогрессирования заболевания и изучить инновационные возможности для предотвращения

будущего хронического заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Arden N, Richette P, Cooper C, Bruyère O, Abadie E, Branco J. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on biomarkers and frailty. *Drugs Aging*. 2015; 32(7): 525-535.
2. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(1): 9-21.
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011; 377(9783): 2115-2126.
4. Blewis ME, Lao BJ, Schumacher BL, Bugbee WD, Sah RL, Firestein GS. Interactive cytokine regulation of synovial cell lubricant secretion. *Tissue Eng Part A*. 2010; 16(4): 1329-1337.
5. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018; 16(7): 6.
6. Bradley EW, Carpio LR, McGee-Lawrence ME, Castillejo Becerra C, Amanatullah DF, Ta LE, et al. Phlpp1 facilitates post-traumatic osteoarthritis and is induced by inflammation and promoter demethylation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(6): 1021-1028.
7. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr. Course Lect*. 2005; 54: 465-480.
8. Carbone A, Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries. *J Orthop Res*. 2017; 35(3): 397-405.
9. Delco ML, Kennedy JG, Bonassar LJ, Fortier LA. Post-traumatic osteoarthritis of the ankle: a distinct clinical entity requiring new research approaches. *J Orthop Res*. 2017; 35(3): 440-453.
10. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17(1): 425.
11. Di Chen, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res*. 2017; 5: 16044.
12. Elsaid KA, Machan JT, Waller K, Fleming BC, Jay GD. The impact of anterior cruciate ligament injury on lubricin metabolism and the effect of inhibiting tumor necrosis factor alpha on chondroprotection in an animal model. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(10): 2997-3006.
13. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(1): 10-15.
14. Furman BD, Mangiapani DS, Zeitler E, Bailey KN, Horne PH, Huebner JL, et al. Targeting pro-inflammatory cytokines following joint injury: acute intra-articular inhibition of interleukin-1 following knee injury prevents post-traumatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(3): R134.
15. Glasson SS. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr Drug Targets*. 2007; 8(2): 367-376.
16. Golovach IYu. Osteoarthritis: modern fundamental and applied aspects of the pathogenesis of the disease. *Pain. Joints. Spine*. 2014; 3(15): 54-58. Russian (Головач И.Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания //Боль. Суставы. Позвоночник. 2014. №3(15). С. 54-58.)
17. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2011; 25(6): 815-823.
18. Guo D, Ding L, Homandberg GA. Telopeptides of type II collagen upregulate proteinases and damage cartilage but are less effective than highly active fibronectin fragments. *Inflamm Res*. 2009; 58(3): 161-169.
19. Harkey MS, Luc BA, Golightly YM, Thomas AC, Driban JB, Hackney AC, et al. Osteoarthritis-related biomarkers following anterior cruciate ligament injury and reconstruction: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(1): 1-12.
20. Hatsushika D, Muneta T, Nakamura T, Horie M, Koga H, Nakagawa Y, et al. Repetitive allogeneic intraarticular injections of synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration in a porcine massive meniscus defect model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(7): 941-950.
21. Inoue K, Masuko-Hongo K, Okamoto M, Nishioka K. Induction of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-3 (stromelysin) by interleukin-1 in human articular chondrocytes and synovial cells. *Rheumatol. Int*. 2005; 26(2): 93-98.
22. Jackson MT, Moradi B, Zaki S, Smith MM, McCracken S, Smith SM, et al. Depletion of protease-activated receptor 2 but not protease-activated receptor 1 may confer protection against osteoarthritis in mice through extracartilaginous mechanisms. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(12): 3337-3348.
23. Jones AR, Chen S, Chai DH, Stevens AL, Gleghorn JP, Bonassar LJ, et al. Modulation of lubricin biosynthesis and tissue surface properties following cartilage mechanical injury. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(1): 133-142.
24. Kimmerling KA, Furman BD, Mangiapani DS, Moverman MA, Sinclair SM, Huebner JL, et al. Sustained intra-articular delivery of IL-1RA from a thermally-responsive elastin-like polypeptide as a therapy for post-traumatic arthritis. *Eur Cell Mater*. 2015; 29: 124-139.
25. Kramer WC, Hendricks KJ, Wang J. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2011; 4(4): 285-298.
26. Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, Feng S, Taylor DC, Moorman CT, et al. Effects of intraarticular IL-1Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254). *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20(4): 271-278.
27. Larsson S, Englund M, Struglics A, Lohmander LS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(11): 1906-1914.
28. Lee JH, Fitzgerald JB, Dimicco MA, Grodzinsky AJ. Mechanical injury of cartilage explants causes specific time-dependent changes

- es in chondrocyte gene expression. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2386-2395.
29. Lewis JS Jr, Furman BD, Zeitler E, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F, et al. Genetic and cellular evidence of decreased inflammation associated with reduced incidence of posttraumatic arthritis in MRL/MpJmice. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3): 660-670.
 30. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23: 1825-1834.
 31. Little CB, Hunter DJ. Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(8): 485-497.
 32. Lübbecke A, Salvo D, Stern R, Hoffmeyer P, Holzer N, Assal M. Risk factors for post-traumatic osteoarthritis of the ankle: an eighteen year follow-up study. *Int Orthop.* 2012; 36(7): 1403-1410.
 33. Martin JA, Anderson DD, Goetz JE, Fredericks D, Pedersen DR, Ayati BP, et al. Complementary models of post-traumatic osteoarthritis reveal cellular responses to contact stress that damage articular cartilage and present targets for intervention. *J Orthop Res.* 2017; 35(3): 515-523.
 34. Martin JA, Buckwalter JA. Post-traumatic osteoarthritis: the role of stress induced chondrocyte damage. *Biorheology.* 2006; 43(3,4): 517-521.
 35. Novakofski KD, Berg LC, Bronzini I, Bonnevie ED, Poland SG, Bonassar LJ, et al. Joint-dependent response to impact and implications for post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(7): 1130-1137.
 36. Olex AL, Turkett WH, Fetrow JS, Loeser RF. Integration of gene expression data with network-based analysis to identify signaling and metabolic pathways regulated during the development of osteoarthritis. *Gene.* 2014; 542(1): 38-45.
 37. Olson SA, Horne P, Furman B, Huebner J, Al-Rashid M, Kraus VB, et al. The role of cytokines in posttraumatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014 Jan; 22(1): 29-37.
 38. Otsuki S, Brinson DC, Creighton L, Kinoshita M, Sah RL, D'Lima D, et al. The effect of glycosaminoglycan loss on chondrocyte viability: a study on porcine cartilage explants. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(4): 1076-1085.
 39. Paradowski PT, Lohmander LS, Englund M. Osteoarthritis of the knee after meniscal resection: long term radiographic evaluation of disease progression. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24(5): 794-800.
 40. Polur I, Lee PL, Servais JM, Xu L, Li Y. Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration. *Histol. Histopathol.* 2010; 25(5): 599-608.
 41. Punzi L, Galozzi P, Luisetto R, Favero M, Ramonda R, Oliviero F, et al. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation. *RMD Open.* 2016; 2(2): e000279.
 42. Rai MF, Pham CT. Intra-articular drug delivery systems for joint diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2018; 40: 67-73.
 43. Shikhman AR, Amiel D, D'Lima D, Hwang SB, Hu C, Xu A, et al. Chondroprotective activity of N-acetylglucosamine in rabbits with experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(1): 89-94.
 44. Stolberg-Stolberg JA, Furman BD, Garrigues NW, Lee J, Pisetsky DS, Stearns NA, et al. Effects of cartilage impact with and without fracture on chondrocyte viability and the release of inflammatory markers. *J Orthop Res.* 2013; 31(8): 1283-1292.
 45. Sward P, Frobell R, Englund M, Roos H, Struglics A. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) – a cross-sectional analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20(11): 1302-1308.
 46. Szczodry M, Coyle CH, Kramer SJ, Smolinski P, Chu CR. Progressive chondrocyte death after impact injury indicates a need for chondroprotective therapy. *Am. J. Sports. Med.* 2009; 37(12): 2318-2322.
 47. Tang Q, Hao L, Peng Y, Zheng Y, Sun K, Cai F, et al. RNAi silencing of IL-1 β and TNF- α in the treatment of post-traumatic arthritis in rRabbits. *Chem Biol Drug Des.* 2015; 86(6): 1466-1470.
 48. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train.* 2017; 52(6): 491-496.
 49. Wei L, Fleming BC, Sun X, Teeple E, Wu W, Jay GD, et al. Comparison of differential biomarkers of osteoarthritis with and without posttraumatic injury in the Hartley guinea pig model. *J. Orthop. Res.* 2010; 28(7): 900-906.

Сведения об авторах:

Головач И.Ю., д.м.н., профессор, руководитель Центра ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина.

Егудина Е.Д., д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины № 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины, г. Днепр, Украина.

Адрес для переписки:

Егудина Е.Д., ул. В. Вернадского, 9, г. Днепр, Украина, 49000

Тел: +38 (099) 059-54-75

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

Information about authors:

Golovach I.Yu., MD, PhD, professor, head of rheumatology center, Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Yehudina Ye.D., MD, PhD, docent, docent of internal medicine department No.3, Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine.

Address for correspondence:

Yehudina Ye.D., Vernadskogo St., 9, Dnipro, Ukraine, 49000

Tel: +38 (099) 059-54-75

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com