

# Современные подходы к фенотипированию остеоартрита

Ли́ла А.М., Алексе́ева Л.И., Тельше́в К.А.

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

*В настоящее время остеоартрит (ОА) рассматривается как гетерогенное заболевание, которое может быть представлено различными субтипами. Именно изучение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений развития научных исследований по данной нозологии, которое в дальнейшем позволит персонализированно подходить к терапии пациентов и обеспечит рациональное использование финансовых ресурсов здравоохранения.*

*В статье подробно описаны актуальные исследования, посвященные данному вопросу. Обсуждаются попытки выделения различных вариантов ОА в зависимости от демографических данных (возраст, раса, пол и др.), коморбидности (в том числе депрессии), характера боли (интенсивности, патофизиологических механизмов ее развития), биохимических маркеров, генетических и биомеханических предикторов, гормонального статуса пациентов, структурных изменений, выявляемых при УЗИ, магнитно-резонансной и компьютерной томографии и т. д.*

**Ключевые слова:** остеоартрит; подходы к фенотипированию; фенотипы; персонализированная терапия.

**Контакты:** Александр Михайлович Ли́ла; [amlila@mail.ru](mailto:amlila@mail.ru)

**Для ссылки:** Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Тельше́в КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4–8.

## *Current approaches to osteoarthritis phenotyping*

*Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A.*

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

*Osteoarthritis (OA) is currently considered as a heterogeneous disease that can be represented by different subtypes. It is the study of OA phenotypes that is one of the strategic areas for the development of researches on this nosological entity, which will further allow a personalized approach to patient therapy and ensure the rational use of financial resources of health care.*

*The paper describes in detail the current researches on this issue. It discusses attempts to identify different OA types according to demographic data (age, race, gender, etc.), comorbidity (including depression), nature of pain (intensity, pathophysiological mechanisms of its development), biochemical markers, genetic and biomechanical predictors, hormonal status in patients, and structural changes detected by ultrasound, magnetic resonance imaging, and computed tomography, etc.*

**Keywords:** osteoarthritis; approaches to phenotyping; phenotypes; personalized therapy.

**Contact:** Aleksandr Mikhailovich Lila; [amlila@mail.ru](mailto:amlila@mail.ru)

**For reference:** Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4–8.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8

Начало изучения остеоартроза относится к 1839 г., когда профессор Colles описал это заболевание как «дегенеративно-пролиферативное». В дальнейшем были изучены морфологические изменения хряща, а в 1908 г. Wolemberg и Hoffe впервые представили рентгенологическую характеристику этой болезни. В 1909 г. появляется термин «дегенеративный артрит» с акцентом на первичное поражение хряща. Такое определение остеоартроза просуществовало довольно долго и явилось своего рода препятствием к прогрессу в его изучении, поскольку заболевание рассматривалось как неизбежный, не воспалительный процесс, связанный со старением («болезнь износа»), и как поражение только суставного хряща. Тем не менее проблема остеоартроза всегда вызывала большой интерес как у практикующих врачей, так и у исследователей, прежде всего из-за его широкого распро-

странения, постоянного увеличения числа больных и многогранности патогенеза. Уже в 1995 г. группа ученых под руководством профессора К.Е. Keuttner [1], созданная для изучения проблемы остеоартроза, подчеркивала патогенетическую гетерогенность болезни, а также видение ее как органной патологии, т. е. болезни всего сустава, включая хрящ, подлежащую субхондральную кость, синовиальную оболочку, капсулу, мышцы и связки [1].

Клинические проявления остеоартроза весьма типичны: боль в суставах и ограничение функциональной способности, однако исследователи всегда указывали, что причины развития заболевания в каждом конкретном случае весьма многообразны: предшествующая травма, нарушение оси конечности, избыточная масса тела и др. Представления о патогенезе также претерпели значительную эволюцию — от

П Е Р Е Д О В А Я

понимания остеоартроза как дегенеративного процесса, часто связанного с возрастом, до рассмотрения его как воспалительной болезни (остеоартрит, ОА). Более того, стали известны некоторые иммунологические и генетические аспекты заболевания. Было показано, что полиморфизм многих генов также может влиять на развитие, прогрессирование, а возможно, и на формирование некоторых фенотипических вариантов ОА [2].

Таким образом, по современным представлениям, ОА — результат взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов, в связи с чем Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) в 2015 г. было предложено новое определение ОА как *заболевания суставов, характеризующегося клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, развивающимся при макро- и микроповреждении, которые активируют аномальный адаптивный восстановительный ответ, включая провоспалительные иммунные механизмы*. Изменения, которые изначально развиваются на молекулярном уровне (аномальный метаболизм в тканях сустава), в последующем приводят к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, индукция субклинического воспаления и утрата нормальной функции сустава) и формированию клинических симптомов заболевания (рис. 1).

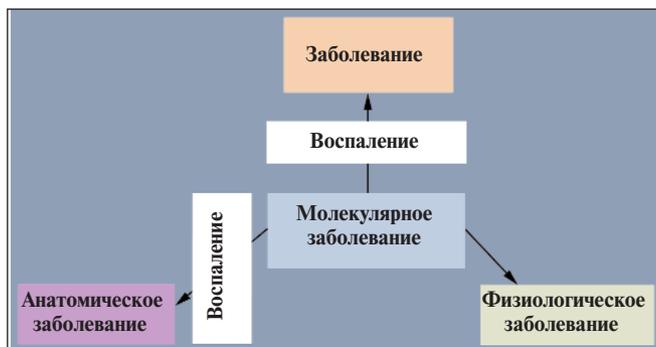


Рис. 1. Патогенез ОА

Многообразие патогенетических путей развития ОА неизбежно вызывает вопрос: ОА — это одна болезнь или несколько болезней, которые сегодня не удастся дифференцировать, прежде всего из-за отсутствия «маркеров», указывающих на такое разделение? Данный вопрос в настоящее время широко обсуждается медицинским и научным сообществом, однако однозначного решения пока нет. Расшифровка фенотипов заболевания может быть использована для индивидуализации терапии, определения лучшего или худшего прогноза болезни и др. (рис. 2).

Значительный прогресс в понимании разнообразных патогенетических механизмов ОА привел к необходимости создания классификации, основанной на фенотипировании пациен-

тов в зависимости от преобладающих патофизиологических изменений, не только для индивидуального подбора терапии, но и для перехода от недостаточно эффективного симптоматического лечения к более эффективному «болезнь-модифицирующему», а также разработки профилактических методов с учетом фенотипически детерминированных факторов риска.

*Фенотип* представляет собой совокупность различных характеристик объекта, формирующихся в результате взаимодействия его генотипа с факторами окружающей среды. Применительно к ОА, выделенные фенотипы должны быть узнаваемыми в широкой клинической практике и помогать практикующему врачу в профилактике ОА или назначении персонализированной терапии. При эпидемиологических, научных исследованиях установленные фенотипы должны служить основой для формирования однородной когорты пациентов с целью изучения взаимоотношений тех или иных параметров болезни, оценки эффективности терапии, построения прогностических моделей прогрессирования ОА и т. д.

Существует несколько подходов к выделению определенных фенотипов, особенно при ОА коленных суставов. В частности, F.R.T. Nelson [3] предлагает изучать фенотипы ОА в зависимости от типа прогрессирования или характера исследуемой терапии и популяции. Другие авторы попытались определить значимые клинические фенотипы заболевания на основании факторов риска или этиологических факторов (например, ожирение, депрессия) для идентификации групп больных, у которых выявляются основные гипотетические механизмы развития ОА в результате воздействия этих факторов (например, сенсбилизация боли, чрезмерная нагрузка, метаболические изменения). В недавно опубликованном систематическом обзоре эти исследования были обобщены и выделены шесть фенотипов ОА [4]:

- 1) фенотип минимального заболевания суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода (МЖД);
- 2) фенотип хронической боли (СР);
- 3) фенотип биомеханических нарушений (МВ);
- 4) воспалительный фенотип (I);
- 5) метаболический фенотип (МД);
- 6) фенотип измененного метаболизма кости и хряща (ВСМ).



Рис. 2. Фенотипы ОА [6]

## ПЕРЕДОВАЯ

## Критерии классификации фенотипов ОА [5]

Фенотип	Порог специфичности	Порог чувствительности
Минимально выраженное суставное заболевание (MJD)	Боль* $\leq 3$ и K&L $\leq 2$ через 24 мес и боль $\leq 3$ и K&L $\leq 2$ через 48 мес	—
Воспалительный (I)	MOAKS счет синовита/выпота = 3	MOAKS счет синовита/выпота = 2
Метаболические нарушения (MD)	Наличие СД и ИМТ $\geq 30$	Наличие СД или ИМТ $\geq 30$ и САД $\geq 140$ мм рт. ст. или ДАД $\geq 100$ мм рт. ст.
Хроническая боль (CP)	CES-D $\geq 16$ или болезненные точки $\geq 6$ , расположенные: выше и ниже талии, на обеих сторонах тела и аксиально	CES-D $\geq 16$ или болезненные точки $\geq 3$ , расположенные выше или ниже талии
Биомеханический (MB)	Valgus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тиббиальный мыщелок $\geq 2,0$ и MOAKS медиальный тиббиальный мыщелок $\leq 1,0$ или Valgus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тиббиальный мыщелок $\leq 1,0$ и MOAKS медиальный тиббиальный мыщелок $\geq 2,0$	Valgus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тиббиальный мыщелок $>$ MOAKS счет медиальный тиббиальный мыщелок или Valgus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тиббиальный мыщелок $<$ MOAKS счет медиальный тиббиальный мыщелок
Метаболизм кости и хряща (BCM)	uNTX1, uCTXII, uCTX-1 $\beta$ , uCTX-1 $\alpha$ $>75$ процентиля или sComp, sHA $>75$ процентиля	uNTX1, uCTXII, uCTX-1 $\beta$ , uCTX-1 $\alpha$ $>65$ процентиля или sComp, sHA $>65$ процентиля

**Примечание.** СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; K&L: рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence; MOAKS – магнитно-резонансный счет коленного сустава (счет синовита/выпота); CES-D – шкала депрессии Центра по эпидемиологии депрессии; uNTX1 – N-терминальный телопептид I типа в моче; uCTXII – C-терминальный телопептид II типа; uCTX-1 $\beta$  – C-терминальный телопептид 1 $\beta$  типа; uCTX-1 $\alpha$  – C-терминальный телопептид 1 $\alpha$  типа; sComp – сывороточный олигомерный матричный протеин хряща; sHA – сывороточная гиалуроновая кислота; Valgus – вальгусная деформация коленного сустава; Varus – варусная деформация коленного сустава. \* – ухудшение показателя боли в последние 7 дней от 0 до 10.

Следующим важным этапом в разработке фенотипической классификации ОА коленных суставов является установление возможности отнесения того или иного больного к выделенным фенотипам. Правильное определение фенотипа должно способствовать назначению оптимальной стратегии лечения. Вместе с тем необходимо учитывать, что ключевые характеристики разных фенотипов могут присутствовать у одного и того же пациента.

В 2018 г. A. Dell'Isola и M. Steultjens [5] опубликовали результаты исследования, в котором проводилась верификация описанных ранее фенотипов. В начале исследования и через 24 мес были изучены клинические, рентгенологические характеристики, данные магнитно-резонансной томографии, образцы сывороток и мочи 600 пациентов из базы данных (the Osteoarthritis Initiative, OAI) с последующим распределением их по фенотипам (см. таблицу). Помимо шести выделенных ранее фенотипов ОА, в исследовании был приведен еще один – так называемый комплексный фенотип [5]. В результате у 84% больных был определен конкретный фенотип ОА (включая комплексный) с использованием характеристик, которые могут быть измерены в клинических условиях, перекрест фенотипов наблюдался в 20% случаев.

В первой группе (MJD) продолжительность заболевания была меньше, чем у пациентов с другими фенотипами (разница варьировалась от 0,6 до 1,4 года). У пациентов с фенотипом CP (хроническая боль) наблюдались самый высокий уровень боли, инвалидности и самая низкая мышечная сила. Существование когнитивных механизмов и нейрофизиологических изменений при этом фенотипе предполагает более сложный патогенез заболевания, в котором центральная нервная система играет первостепенную

роль и поэтому может являться целью для конкретных методов лечения.

Фенотип MB (биомеханические нарушения) определялся у активных пациентов с высоким уровнем мышечной силы, нарушением оси конечности, более низким индексом массы тела (ИМТ) и редкими сопутствующими заболеваниями. Кроме того, несмотря на выраженные рентгенологические изменения (60% больных имели III или IV стадию ОА по Kellgren–Lawrence), у пациентов отмечался низкий уровень боли и инвалидизации. Больные с воспалительным и метаболическим (I и MD) фенотипами имели близкие признаки, что может быть связано с наличием субклинического воспаления (low-grade inflammation) при фенотипе MD и синовита при фенотипе I как проявления локализованного, более тяжелого воспалительного процесса в коленном суставе. Можно предположить, что участие иммунных механизмов в патогенезе этих фенотипов ОА определяет похожие исходы болезни.

Пациенты с фенотипом BCM также характеризовались чертами, напоминающими таковые фенотипов I и MD. Отнесение пациентов к этому фенотипу проводилось исключительно на основе высоких уровней биомаркеров костно-хрящевого обмена по сравнению с другими пациентами в исследуемой выборке, вместе с тем определение роли специфических путей метаболизма в костно-хрящевой ткани в процессе заболевания требует дальнейших исследований.

Комплексный фенотип ОА коленных суставов включал всех пациентов с признаками более одного фенотипа и отличался наличием более интенсивной боли. Не классифицированные по фенотипам пациенты, возможно, имели другие, еще не установленные механизмы заболевания.

П Е Р Е Д О В А Я

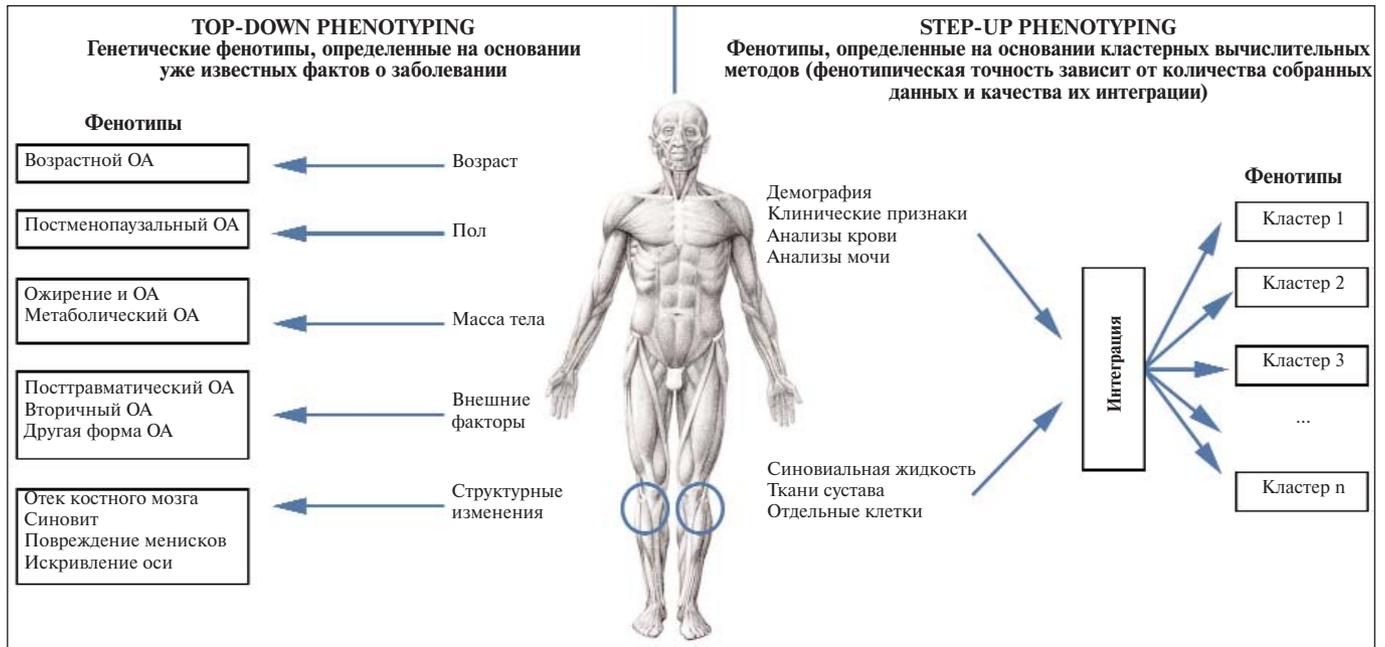


Рис. 3. Подходы к фенотипированию ОА [6]

Описанный подход к фенотипированию носит преимущественно исследовательский характер. В представленной работе авторы классифицировали определенные группы пациентов с конкретными клиническими характеристиками, которые могут быть связаны с различными механизмами заболевания и, следовательно, отражают различные клинические фенотипы. Вместе с тем для более глубокого изучения данного вопроса требуются дальнейшие исследования.

Существуют и другие точки зрения в отношении фенотипирования. Так, профессор F. Vegenbaum [6] предлагает два концептуальных подхода: консервативный, или движение «сверху-вниз» («top-down»), который основан на уже известных фактах о заболевании, например фенотипы ОА можно дифференцировать соответственно различным установленным факторам риска развития заболевания (ожирение, травма, пол, возраст и др.) – метаболический, посттравматический, постменопаузальный, возрастной (рис. 3). Успешное применение этого подхода позволило подтвердить гипотезу о связи адипокинов, низкоинтенсивного воспаления и метаболического синдрома с ОА, основанную на выявлении более высокой распространенности ОА суставов кистей у пациентов, страдающих ожирением. Выделение воспалительного фенотипа (с наличием синовита) способствовало проверке терапевтической стратегии по применению в клинических исследованиях генно-инженерных биологических препаратов (антитела к ФНОα и др.), а остеопоротического фенотипа – антиостеопоротической терапии (бисфосфонаты, кальцитонин, стронция ранелат).

Другой подход определяется автором как движение «снизу-вверх» («step-up») и заключается в поиске фенотипа не исходя из априорного знания, а на основе сложных статистических методов – кластерного распределения крупных массивов данных с целью их упорядочивания, идентификации и группировки новых методик, проверки сформулиро-

ванных гипотез. Такой подход к фенотипированию использован в работе Q. Ji и соавт. [7], проанализировавших последовательности РНК в 1464 хондроцитах у 10 пациентов с ОА, которым проводилось тотальное эндопротезирование суставов с последующим гистологическим исследованием эксплантов хряща в сочетании с математическим анализом [7]. Ранее хондроциты подразделяли на пролиферативные, которые находятся в пролиферативной зоне ростковых пластин, предгипертрофические, модулирующие их гипертрофию, гипертрофические, регулирующие минерализацию, и хондроциты волокнистого хряща. Исследователи выделили три принципиально новых субтипа хондроцитов: эффекторные хондроциты, содержащие множество генов, регулирующих метаболизм; регуляторные хондроциты, включающие гены, задействованные в сигнальных путях, и гомеостатические хондроциты, содержащие гены циркадного ритма. Выделенные субтипы хондроцитов были стратифицированы в две группы, в зависимости от интенсивности экспрессии 19 566 генов. По данным этого распределения, было определено 336 генов-предикторов, 199 из которых обуславливали благоприятные исходы, а 137 способствовали более тяжелому развитию заболевания. При этом «благоприятные» гены в основном экспрессировались хондроцитами трех впервые выделенных субтипов, «неблагоприятные» же гены были присущи пролиферативным, предгипертрофическим хондроцитам, а также хондроцитам волокнистого хряща.

Безусловно, эта работа имеет некоторые ограничения: небольшое количество больных, отсутствие возможности применения такого фенотипического подхода в реальной клинической практике из-за необходимости получения образцов хряща.

Тем не менее новые технологии в молекулярной биологии в сочетании с биоинформатикой, вероятно, будут способствовать проведению анализа большого количества клинических, биологических, генетических и других данных,

## П Е Р Е Д О В А Я

которые в недалеком будущем позволят лучше понять патофизиологические механизмы ОА, определить его фенотипы для прогнозирования исходов и разработки персонализированного лечения.

Представленные в настоящей статье актуальные исследования, посвященные фенотипированию ОА, свидетельствуют о том, что эта проблема активно обсуждается

и изучается и уже достигнуты определенные, хотя еще и недостаточные, результаты. Вместе с тем количество накопленных на сегодняшний день фундаментальных данных по этой проблеме, безусловно, в ближайшие годы должно перейти в качественные результаты, обеспечив специалистов глубоким пониманием стратегии ведения больных ОА.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Keuttner KE, Golderg VM, editors. Osteoarthritis disorders. American Academy of Orthopedic Surgeons: Rosemont; 1995. P. 95-101.
2. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Aug;34(3):581-603. doi: 10.1016/j.rdc.2008.04.008.
3. Nelson FRT. The Value of Phenotypes in Knee Osteoarthritis Research. *Open Orthop J.* 2018 Mar 16;12:105-114. doi: 10.2174/1874325001812010105. eCollection 2018.
4. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Oct 12; 17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2
5. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One.* 2018 Jan 12;13(1):e0191045. doi: 10.1371/journal.pone.0191045. eCollection 2018.
6. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864. Epub 2018 Aug 28.
7. Ji Q, Zheng Y, Zhang G, et al. Single-cell RNAseq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):100-110. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212863. Epub 2018 Jul 19.

Поступила 10.04. 2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.