

ГОЛОВАЧ И.Ю.

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

КРИСТАЛЛИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОАРТРИТ: РОЛЬ КРИСТАЛЛОВ ОСНОВНОГО ФОСФАТА КАЛЬЦИЯ

Резюме. Кристаллы основных фосфатов кальция уже давно ассоциируются с патогенезом остеоартрита. Основные фосфаты кальция с большой частотой определяются в синовиальной жидкости и суставном хряще при данном заболевании. В то время как осаждение основных фосфатов кальция рассматривается многими учеными как следствие прогрессирующего течения остеоартрита, появились существенные доказательства того, что данные кристаллы могут выступать активными патогенными медиаторами остеоартрита. «Кристаллы основных фосфатов кальция» — общий термин для описания нескольких видов фосфатов кальция, в том числе карбонатапатита, гидроксиапатита, три- и октакальциевых фосфатов, кристаллов витлокита магния. Кристаллы основных фосфатов кальция патогенетически связаны с остеоартритом, кальцинирующим тендинитом, острым кристаллическим артритом и атеросклерозом. Кристаллы кальция определяются в синовиальной жидкости в 65 % случаев остеоартрита коленного сустава, они с высокой частотой обнаруживаются в гиалиновом хряще при остеоартрите, а также у 100 % пациентов в суставном хряще при проведении операции тотального эндопротезирования. Кристаллы основных фосфатов кальция также были выявлены в синовиальной жидкости и синовиальной мембране пациентов с легким, умеренным и тяжелым поражением коленного сустава при артроскопии. Основные фосфаты кальция проявляют множественные биологические эффекты *in vitro*, в том числе способность стимулировать митогенез, продукцию простагландинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ в различных типах клеток, включая синовиоциты, хондроциты и макрофаги. Кристаллы основных фосфатов кальция также обуславливают воспаление при остеоартрите путем прямого взаимодействия с врожденной иммунной системой. В настоящем обзоре обсуждаются последние достижения в этой области и подводятся итоги современного понимания роли кристаллов основных фосфатов кальция в патогенезе остеоартрита. Взгляды на роль кристаллов основных фосфатов кальция в патогенезе остеоартрита продолжают расширяться, однако уже сегодня существует достаточно экспериментальных и клинических доказательств важнейшей роли кальцийсодержащих кристаллов в развитии данного заболевания и прогрессирующей дегенерации суставного хряща.

Ключевые слова: остеоартрит; кристаллы основных фосфатов кальция; кристаллиндуцированный остеоартрит; патогенез; воспаление

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенной ревматологической патологией, приводящей в конечном итоге к хроническому болевому синдрому, выраженным функциональным ограничениям и инвалидности. Заболеваемость ОА ежегодно возрастает в связи с увеличением числа лиц, страдающих ожирением, и старением населения в свете глобальной демографической обстановки [3].

На сегодня предложены различные фенотипические варианты течения ОА, которые затрагивают факторы риска, этиологические и патогенетические

механизмы, а также клинические особенности течения болезни [2, 17]. Среди всех теорий патогенеза ОА особое положение занимает концепция отложения кальцийсодержащих кристаллов в суставном хряще и периартикулярных тканях с формированием кристаллиндуцированного ОА [23]. При этом обнаруживают два типа кристаллов: кальция дигидрат пирофосфат (пирофосфат кальция, ПФК) и основные фосфаты кальция (ОФК). Кристаллы ОФК — общий термин для описания нескольких видов фосфатов кальция, в том числе карбонатапатита, гидроксиапатита, три- и октакаль-

© «Травма», 2016

© Издатель Заславский А.Ю., 2016

© Trauma, 2016

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2016

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением ревматологии и внутренней патологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина; e-mail: golovachirina@yandex.ru

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, Chief of the Department of rheumatology and internal pathology, Clinical hospital «Feofaniya» of Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: golovachirina@yandex.ru

циевых фосфатов, кристаллов витлокита магния [1, 11, 15]. Кристаллы основных фосфатов кальция патогенетически связаны с ОА, кальцинирующим тендинитом, острым кристаллическим артритом и атеросклерозом. Также эти кристаллы выявляются в синовиальной жидкости при тяжелом деструктивном ОА и асептическом некрозе головки бедренной кости, причем намного чаще, чем кристаллы пирофосфата кальция [3]. Так, феномен минерализации хряща встречается у 92 % больных с ОА поздних стадий и у всех больных с асептическим некрозом. Кристаллы кальция определяются в синовиальной жидкости в 65 % случаев гонартроза [21], они с высокой частотой обнаруживаются в гиалиновом хряще при ОА, а также у 100 % пациентов в суставном хряще при проведении операции тотального эндопротезирования [4, 13]. Кристаллы ОФК также были выявлены в синовиальной жидкости и синовиальной мембране пациентов с легким, умеренным и тяжелым поражением коленного сустава при артроскопии [21]. Наличие кристаллов ОФК коррелирует с тяжестью радиографического ОА. Данные последних лет свидетельствуют об универсальном присутствии кальцийсодержащих кристаллов в тканях сустава на финальной стадии ОА.

Некоторые исследователи до сих пор считают кристаллы ПФК и ОФК «невинными свидетелями» суставных событий и «молчаливыми» маркерами терминальной стадии ОА. Несомненно, многие суставные/хрящевые травмы обуславливают поступление в синовиальную жидкость минералов субхондральной кости с последующим осаждением/отложением их в хрящевой или синовиальной ткани. Тем не менее многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что процесс кальцификации суставного хряща является активным и может встречаться как у молодых людей, так и на ранних стадиях ОА. На сегодня установлено, что кристаллы ОФК активно участвуют в патогенезе ОА [20, 26]. Однако отношения между кристаллами кальция, воспалением и ОА являются довольно сложными.

Наилучшей иллюстрацией потенциально деструктивного характера кристаллов ОФК является синдром Milwaukee — тяжелое дегенеративное поражение круп-

ных суставов, обычно плечевых, обусловленное отложением кристаллов ОФК. Данная патология нередко описывалась под другими названиями: «сенильная деструктивная артропатия», «артропатия с разрывом сухожилий вращающей манжеты плеча» и т.д. В синовиальной жидкости таких пациентов обнаруживаются многочисленные скопления кристаллов апатита, которые, по мнению D.J. McCarty, являются причиной данной патологии [19]. Синдром Milwaukee чаще развивается у женщин 70 лет и старше и характеризуется болью, припуханием и прогрессирующим нарушением функции сустава. Боль обычно усиливается в ночное время и при нагрузке на сустав. Отмечаются выраженная его припухлость, обусловленная выпотом, распространяющимся при поражении плечевого сустава в поддельтовидное пространство, а также нестабильность. Деструктивные изменения затрагивают все суставные структуры: периартикулярные ткани, связки, хрящ, кость. Рентгенологическая картина напоминает нейроартропатию Шарко: отмечается дезорганизация всех суставных тканей с деформацией головки плечевой кости, подвывихом ее кверху вследствие разрыва сухожилий вращающей манжеты плеча, кистовидной перестройкой костной ткани, кальцификацией мягких тканей [1]. Поражение бывает двусторонним; кроме плечевого сустава, аналогичные изменения описывались в других крупных суставах, чаще в коленном и тазобедренном.

Наиболее частой манифестной формой ОФК-артропатии является острый кальцифицирующий периартрит. Эпизод острого тендинита может быть спровоцирован травматизацией сухожилия, физической нагрузкой или каким-либо соматическим заболеванием, в результате чего происходит выход кристаллов из кальцината в толщу сухожилия и окружающие ткани с развитием бурной воспалительной реакции вследствие фагоцитоза кристаллов. При локализации кальцината в плечевом суставе развивается острый тендинит надостной мышцы, субакромиальный бурсит. Также может развиваться периартрит локтевого, лучезапястного и коленного сустава [1, 4]. В табл. 1 приведены дифференциальные отличия микрокристаллических заболеваний суставов.

Таблица 1. Клинические особенности и дифференциальные отличия острых микрокристаллических атак

Показатели	Подагра (болезнь отложения моноурата натрия)	Болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция	Болезнь отложения основных фосфатов кальция
Пол	Мужчины	Мужчины и женщины	Женщины
Возраст	Преимущественно старше 40 лет	Женщины старше 60 лет	Различный возраст, нередко до 40 лет
Наиболее частая локализация	I плюснефаланговый сустав	Коленный сустав	Плечевой сустав, а также локтевой и коленный
Синовиальная жидкость	Кристаллы уратов	Кристаллы пирофосфата кальция	Кристаллы не визуализируются
Рентгенография	«Штампованные» эрозии-пробойники, «крысиные укусы»	Хондрокальциноз	Периартикулярные кальцинаты

Хронические формы отложения кристаллов ОФК, как правило, ассоциируются с ОА, формируя особый фенотип заболевания [17]. Клинически дегенерация суставного хряща, обусловленная отложением кальцийсодержащих кристаллов, отличается от таковой при первичном ОА. Если бы кристаллы были простым эпифеноменом дегенерации хряща, их обнаруживали бы в суставах, которые чаще всего поражаются при первичном ОА, т.е. в коленных, тазобедренных, мелких суставах кистей. Напротив, болезнь отложения кристаллов чаще поражает нетипичные для первичного ОА суставы — плечевые, лучезапястные, локтевые. Наличие кристаллов в суставной (выпотной) жидкости ассоциируется с более тяжелой дегенерацией суставного хряща. Обсуждается вопрос о том, что является причиной, а что следствием: отложение кристаллов или дегенерация хряща. Промежуточную позицию занимает следующее предположение: первичная аномалия метаболизма хряща ведет к его дегенерации, а вторичное отложение кристаллов ускоряет его деградацию (так называемая теория амплификационной петли, высказанная около 40 лет назад) [9].

Исследования на животных дополнительно подтверждают патогенную роль кристаллов ОФК при ОА. Так, введение кристаллов ОФК в коленные суставы мышей индуцирует синовит, деградацию хрящевой ткани и апоптоз хондроцитов. Гистологические результаты напоминают изменения при ОА у человека. В мышинной модели ОА через 1 месяц после менискэктомии с помощью метода микрокомпьютерной томографии удалось обнаружить множественные микрокристаллические отложения ОФК [22].

Недавние исследования продемонстрировали, что клетки измененных вследствие остеоартрита менисков имеют отличный от нормальных клеток фенотип с более высокой экспрессией ANK (Progressive Ankylosis Protein) и PC-1, мембранных белков, участвующих в минерализации и регуляции обмена пирофосфатов и неорганических фосфатов [28]. Идентифицировано несколько факторов, играющих важную роль в отложении кристаллов в суставных структурах: генетика, старение, модификация экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), нарушение равновесия между стимуляторами и ингибиторами минерализации, нарушение метаболизма неорганических фосфатов, изменение концентрации кальция в ЭЦМ [15]. Действительно, образование кристаллов кальция зависит от относительных концентраций внеклеточного неорганического фосфора и пирофосфата, приводящих к образованию кристаллов пирофосфата или основного фосфата кальция соответственно [30]. Как показано на рис. 1, повышение внеклеточной концентрации неорганического пирофосфата приводит к отложению кристаллов пирофосфата кальция, а неорганического фосфора — к образованию кристаллов ОФК. Неорганический пирофосфат является, вероятно, источником неорганического фосфата для поддержания образования гидроксиапатитов при гидролизе, но также выступает мощным ингибитором предотвращения апатитовых отложений. Кроме того,

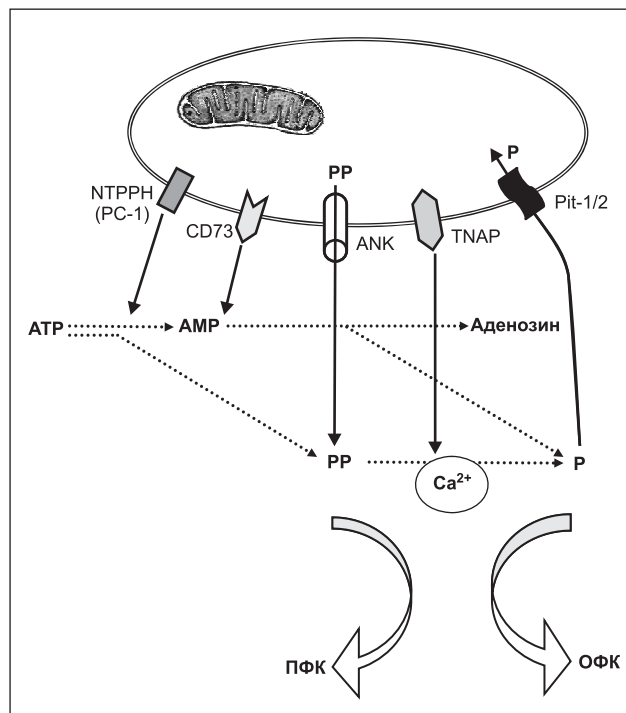


Рисунок 1. Схема равновесия между неорганическим пирофосфатом и неорганическим фосфатом и образованием кристаллов пирофосфата кальция и кристаллов основного фосфата кальция [11]

Примечания: P — неорганический фосфат; PP — неорганический пирофосфат; ATP — аденозинтрифосфат; AMP — аденозинмонофосфат; NTPPH (PC-1) — нуклеотидпирофосфатгидролаза; ANK — progressive ankylosis protein; TNAP — ткань-неспецифическая щелочная фосфатаза; Pit-1/2 — внеклеточные сигнальнорегулирующие киназы.

избыток неорганических пирофосфатов может привести к образованию пирофосфата кальция — маркера патологического обызвествления в остеоартритном суставе. Именно соотношение фосфатов и пирофосфатов является определяющим фактором, приводящим к патологической минерализации или ее торможению.

Точный механизм повреждения суставного хряща кальцийсодержащими кристаллами неизвестен, но отдельные элементы патогенного влияния изложены ниже.

В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность кристаллов ОФК активировать многочисленные провоспалительные пути, участвующие в деградации суставного хряща при ОА. Так, кристаллы ОФК могут взаимодействовать с хондроцитами, синовиоцитами и фибробластами, изменяя их митогенную активность, повышая экспрессию и продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП), простагландинов, провоспалительных цитокинов, оксида азота и др. [10]. В то же время все эти механизмы имеют важное потенциальное значение при повреждении хряща и развитии ОА. Также необходимо отметить, что многие экспериментальные гипотезы не нашли полного подтверждения на человеческих моделях.

Кристаллиндуцированное повышение экспрессии интерлейкина-1. Большое внимание уделяется роли кристаллов ОФК в индукции экспрессии интерлейкина-1 (ИЛ-1) как основного патогенетического пути при ОА. Установлено, что кристаллы ОФК способны индуцировать ИЛ-1 с помощью NLRP3 (NACHT-, LRR- и PYD-содержащий белок 3, или криопирин, — цитозольный белок, основной компонент одноименного типа инфламмасом) инфламмасомзависимых и инфламмасомнезависимых путей *in vitro*. Н.-К. Еа с соавт. (2013) [12] представили, что внутрисуставное введение кристаллов ОФК вызывает остеоартритподобные изменения суставных тканей даже в условиях дефицита компонентов NLRP-3 инфламмасом, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Еще в одном исследовании также продемонстрировано, что продукция ММП имела место в отсутствие NLRP-3 инфламмасом и ИЛ-1 [5]. А это указывает на то, что кристаллиндуцированное воспаление может происходить независимо от экспрессии ИЛ-1; в этом состоит одно из важных отличий кристаллов ОФК от уратов натрия. А значит, терапевтическое воздействие на ИЛ-1 вряд ли будет иметь полезные последствия при кристаллиндуцированном ОА в отличие от подагрического артрита.

Кристаллиндуцированное повышение экспрессии интерлейкина-6 хондроцитами. Теоретически кальцийсодержащие кристаллы могут непосредственно повреждать хондроциты. Однако при гистологическом исследовании кристаллы редко локализуются вблизи хондроцитов, еще реже поглощаются ними. Наиболее вероятным является фагоцитоз кристаллов клетками синовиальной выстилки с последующим выделением ими протеолитических ферментов или повышением экспрессии цитокинов, стимулирующих выделение ферментов хондроцитами.

Как было показано в базовых исследованиях, концентрация ИЛ-6 существенно повышена в синовиальной жидкости и сыворотке пациентов с ОА; данный цитокин активно участвует в патогенезе ОА [16]. В более ранних работах продемонстрировано, что мыши, у которых отмечался дефицит ИЛ-6, были защищены от развития ОА [24]. В исследованиях S. Nası с соавт. (2016) [22] данная гипотеза получила дальнейшее развитие: в серии экспериментов *in vitro* с использованием мышинных хондроцитов и эксплантов хряща человека продемонстрировано, что кристаллы ОФК способны индуцировать экспрессию ИЛ-6 хондроцитами, проявляя при этом дозозависимый эффект. Использование ИЛ-6-антител приводило лишь к частичному блокированию продукции ИЛ-6 хондроцитами. Одновременно блокада сигналов через Syk и P13-киназы, а также через jak2 и STAT3 молекулы обуславливала полную блокаду продукции ИЛ-6 [29]. Таким образом, данные пути имеют важное значение в ОФК-индуцированной выработке ИЛ-6. С другой стороны, ИЛ-6 влияет на формирование и отложение кристаллов ОФК путем повышения регуляции генов, способствующих минерализации хондроцитов: ANK, ANx5 и Pit-1. Таким образом, в экспериментальной модели кристаллинду-

цированного ОА имеет место формирование так называемой «петли положительной обратной связи»: повышение концентрации ИЛ-6 обуславливает усиление процессов минерализации с отложением кристаллов ОФК в суставных структурах, что приводит к деградации матрикса, повышению экспрессии ИЛ-6 хондроцитами и в конечном итоге к обострению ОА (рис. 2). В проведенных исследованиях подчеркивается, что именно ИЛ-6 может быть потенциально важной терапевтической мишенью при кристаллиндуцированном ОА [26].

Остеокластогенез, индуцированный кристаллами ОФК. Несмотря на то что основные исследования сосредоточены на оценке влияния кристаллов на функцию хондроцитов, синовиоцитов и фибробластов,

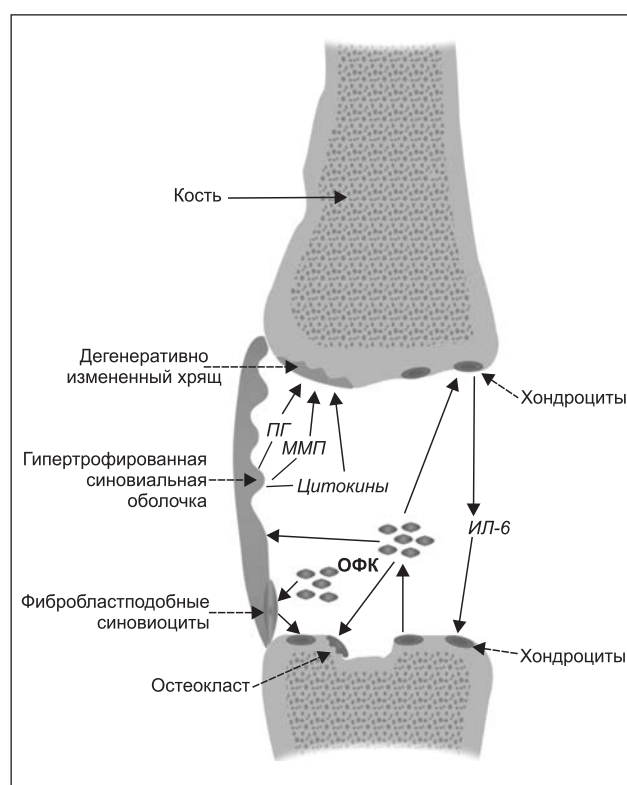


Рисунок 2. Гипотетические патогенетические эффекты кристаллов основного кальция фосфата в развитии остеоартрита и суставного воспаления. Адаптировано нами по J. Stack, G. McCarthy (2016) [26]

Примечания: ИЛ-6 — интерлейкин-6; ПГ — простагландины; ММП — матриксные металлопротеиназы; ОФК — кристаллы основного фосфата кальция. Кристаллы ОФК активируют экспрессию интерлейкина-6 хондроцитами. Кроме того, они способны индуцировать костную резорбцию через стимуляцию остеокластов. Активация фибробластоподобных синовиоцитов может приводить к минерализации суставного хряща и отложению кристаллов основного фосфата кальция в суставных структурах. Кристаллы ОФК вызывают экспрессию простагландинов, матриксных металлопротеаз и цитокинов, что приводит к деградации хряща.

несколько экспериментальных работ посвящено воздействию кристаллов ОФК на остеокласты и костное ремоделирование. В недавних исследованиях С.-С. Chang (2015) [6] продемонстрировано, что кальцийсодержащие кристаллы, в том числе ОФК, могут усиливать экспрессию рецептора активатора ядерного фактора κB (NF- κB)/макрофагальный колониестимулирующего фактора, которые являются индукторами остеокластогенеза и резорбции кости, осуществляемыми через p38 и внеклеточный путь сигналрегулируемой киназы. Вместе с синовиальной активацией этот механизм может иметь важное значение в патогенезе деструктивных артропатий, вызванных кальцийсодержащими кристаллами. Установлено также усиление регуляции трех генов, связанных с остеокластогенезом (TRAP — тартагрезистентная кислая фосфатаза, катепсин К и CTR — рецептор кальцитонина), в остеокластах и их предшественниках, предварительно подвергшихся воздействию кристаллов кальция. В клетках-предшественниках остеокластов, инкубированных совместно с кристаллами ОФК, отмечено повышение резорбтивной активности, что приводило к увеличению объема резорбтивных лакун. Таким образом, кристаллы ОФК могут способствовать дифференцировке остеокластов, что, в свою очередь, приводит к усилению костной резорбции и появлению костных эрозий, характерных для некоторых форм ОА.

ОФК и фибробластоподобные синовиоциты. Клинический и субклинический синовит является значимой особенностью ОА, при этом именно синовиальные клетки играют важную роль в патологической кальцификации суставного хряща при ОА [25]. В экспериментальных работах установлено, что фибробластоподобные синовиоциты (ФПС) могут приводить к образованию кристаллов кальция. Так, в исследованиях Y. Sun с соавт. (2014) [27] было показано, что ФПС экспрессируют гены, которые провоцируют патологическую кальцификацию. Присутствие аденозинтрифосфата, высокие концентрации которого определены в синовиальной жидкости при ОА, также вызывает кристаллообразование. При культивировании ФПС в среде хондроцитов отмечены повышенное образование кальция и отложения кристаллов кальция в пробирке. Эти результаты свидетельствуют о том, что ФПС при ОА могут приводить к образованию кристаллов кальция путем дифференциации в гипертрофированные хондроцитоподобные клетки.

Потенциальные механизмы индуцирования кальцийсодержащими кристаллами повреждения суставного хряща и развитие ОА связаны с их митогенными свойствами, способностью индуцировать ММП и стимулировать синтез простагландинов.

Митогенный эффект кальцийсодержащих кристаллов. Кристаллы ОФК в концентрациях, обнаруживаемых при патологии суставов у человека, дозозависимо стимулируют митогенез культуры покоящихся фибробластов кожи, синовиальных фибробластов собак и мышцей [7]. Одним из предполагаемых механизмов ОФК-индуцированного митогенеза является следующая:

аномальная пролиферация синовиальных клеток может быть связана (по крайней мере частично) с эндоцитозом и внутриклеточным растворением кристаллов, что приводит к повышению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме клеток и к активации кальцийзависимого пути, ведущего к митогенезу [8]. Добавление кристаллов ОФК к монослойной культуре фибробластов вызвало немедленное десятикратное увеличение содержания внутриклеточного кальция, которое вернулось к исходному уровню через 8 мин. Источником кальция преимущественно был внеклеточный ион, так как кристаллы основного фосфата кальция были добавлены в бескальциевую питательную среду. Следующее повышение концентрации внутриклеточного кальция наблюдалось через 60 мин и продолжалось не менее 3 ч. Здесь источником кальция были фагоцитированные кристаллы, растворенные в фаголизосомах. Таким образом, механизм митогенеза, индуцированного кристаллами ОФК, в фибробластах обусловлен медленным внутриклеточным растворением кристаллов, что ведет к повышению внутриклеточного содержания Ca^{2+} , а затем к активации ряда кальцийзависимых процессов, стимулирующих митогенез.

Провоспалительные эффекты ОФК. В нескольких клинических исследованиях подтверждено участие кристаллов ОФК в воспалительных процессах при ОА [14]. Содержащие кальций кристаллы оказывают прямое воздействие на синовиоциты и хондроциты, которые могут увеличить суставное воспаление. Кристаллы основных фосфатов кальция индуцируют образование ММП, простагландинов и воспалительных цитокинов [23]. Эти эффекты, по всей видимости, связаны с NF- κB - и MAPK-сигнальными путями (MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митогенактивируемая протеинкиназа), а также с NO-зависимыми путями. Способность кристаллов ОФК индуцировать митогенез во многих типах клеток, включая синовиоциты и макрофаги, удалось объяснить после установления синовиальной пролиферации при ОА. Так, кристаллы ОФК активируют синовиальные фибробласты при ОА, обуславливая их пролиферацию и приводя к индукции митогенеза и повышению продукции ММП [29]. Кроме того, кристаллы ОФК могут синергетично действовать с ИЛ-1 и фактором некроза опухоли α , еще больше усиливая выработку ММП [18].

Кристаллы кальция, в том числе ОФК, как известно, оказывают ряд биологических эффектов в культуре клеток, таких как индукция митогенеза, стимуляция продукции простагландина E_2 в циклооксигеназном пути, активация фосфолипазы С, индукция синтеза металлопротеиназы и протоонкогенов (c-fos и c-myc) [8]. Кристаллы ОФК активируют протеинкиназный путь передачи сигнала, в котором участвуют p42 и p44 , что свидетельствует о роли этих путей в митогенезе, индуцированном кальцийсодержащими кристаллами. Установлено также, что для стимуляции митогенной активности и активации продукции ММП необходим эндоцитоз частички кальцийсодержащего кристалла фибробластами, синовиоцитами или ФПС.

Понимание участия роли кристаллов ОФК в патогенезе ОА продолжает расширяться, однако уже сегодня существует достаточно экспериментальных и клинических доказательств важнейшей роли кальцийсодержащих кристаллов в развитии ОА и прогрессирующей дегенерации суставного хряща (рис. 2). Их участие в клеточной пролиферации, митогенезе, остеокластогенезе и воспалении при ОА позволяет рассматривать ОФК не только как патогенетические факторы, но и как реальные терапевтические цели. Расшифровка участия кристаллов ОФК в развитии ОА позволит создать новые препараты, необходимые для модификации такого распространенного заболевания, как ОА.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор не получала гонораров за статью. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Список литературы

1. Годзенко А.А. Артропатия, связанная с отложением основных фосфатов кальция // *Российский медицинский журнал*. 2007; 8: 673-676.
2. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. *Ничего не стоит на месте* // *Укр. ревматол. журнал*. 2014; 2(56): 4-11.
3. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Перикеева Т.Ю. и др. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости // *Научно-практ. ревматология*. 2012; 5(54): 37-41.
4. Носкова Т.С., Широкова К.Ю., Бахтиярова Т.И., Филимонова Н.С. Болезни отложения кристаллов кальция: клиника и лечение // *Клиническая геронтология*. 2012; 18(3-4): 59-63.
5. Bouguault C., Gosset M., Houdard X. et al. Stress induced cartilage degradation does not depend on the NLRP3 inflammasome in human osteoarthritis and mouse models // *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 3972-3981; doi: 10.1002/art.34678.
6. Chang C.-C., Tsai Y.-H., Liu Y. et al. Calcium-containing crystals enhance receptor activator of nuclear factor κ B ligand/macrophage colony-stimulating factor-mediated osteoclastogenesis via extracellular-signal-regulated kinase and p38 pathways // *Rheumatology*. 2015; 54: 1913-1922; doi: 10.1093/rheumatology/kev107.
7. Cheung H.S., Story M.T., McCarty D.J. Mitogenic effects of hydroxyapatite and calcium pyrophosphate dihydrate crystals on cultured mammalian cells // *Arthritis Rheum*. 1984; 27(6): 668-674. PMID: 6329235
8. Cheung H.S., Devine T.R., Hubbard W. Calcium phosphate particle induction of metalloproteinase and mitogenesis: effect of particle sizes // *Osteoarthritis Cartilage*. 1997; 5(3): 145-151; doi: 10.1016/S1063-4584(97)80009-X.
9. Dieppe P., Doherty M., Macfarlane D. Crystal-related arthropathies // *Ann. Rheum. Dis*. 1983; 42(1): 1-4. PMID: 6615024. PMID: PMC1035030.
10. Durcan L., Bolster F., Kavanagh E.C., McCarthy G.M. The structural consequences of calcium crystal deposition // *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2014; 40: 311-328; doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.007
11. Ea H.-K., Richette P., Liote F. *Microcristaux calciques et arthrose* // *L'actualite rhumatologique* / Kahn M.-F., Bardin T., Meyer O. et al., eds. Paris: Elsevier Masson; 2013: 259-268.
12. Ea H.-K., Chobaz V., Nguyen C. et al. Pathogenic role of basic calcium phosphate crystals in destructive arthropathies // *PLoS One*. 2013; 8(2): e57352; doi: 10.1371/journal.pone.0057352.
13. Fuerst M., Bertrand J., Lammers L. et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis // *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2694-2703; doi: 10.1002/art.24774.
14. Gordon G., Villaneuva T., Schumacher H., Gohel V. Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification // *J. Rheumatol*. 1983; 11: 681-686. PMID: 6096542
15. Liote F., Ea H.-K. Clinical implications of pathogenic calcium crystals // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2014; 26(2): 192-196; doi: 10.1097/BOR.000000000000038.
16. Livshits G., Zhai G., Hart D.J. et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford Study // *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2037-2045; doi: 10.1002/art.24598.
17. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ // *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1697-1707; doi: 10.1002/art.34453.
18. McCarthy G.M. et al. Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3) in adult porcine articular chondrocytes // *Ann. Rheum. Dis*. 2001; 60(4): 399-406. PMID: 11247873. PMID: PMC1753595
19. McCarty D.J., Halverson P.B., Carrera G.F. et al. Milwaukee shoulder — association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects // *Arthritis Rheum*. 1981; 24: 464-473. PMID: 6260120
20. Murphy C.-L., McCarthy G.M. Why basic calcium phosphate crystals should be targeted in the treatment of osteoarthritis // *EMJ Rheumatol*. 2014; 1: 96-102.
21. Nalbant S., Martinez J.A., Kitumnuaypong T. et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies // *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11: 50-54. PMID: 12505487
22. Nasi S., So A., Combes C. et al. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2016; 75(7): 1372-1379; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207487.
23. Rosenthal A.K. Crystals, inflammation, and osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2011; 23(2): 170-173; doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d1f.
24. Ryu J.-H., Yang S., Shin Y. et al. Interleukin-6 plays an essential role in hypoxia-inducible factor 2 α -induced experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice // *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 2732-2743; doi: 10.1002/art.30451.
25. Saito I., Koshino T., Nakashima K. et al. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees // *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10: 156-162; doi: 10.1053/joca.2001.0494

26. Stack J., McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28 (2): 122-126; doi: 10.1097/BOR.0000000000000245.
27. Sun Y., Mauerhan D.R., Franklin A.M. et al. Fibroblast-like synoviocytes induce calcium mineral formation and deposition // *Arthritis.* 2014; 2014: 812678; doi: org/10.1155/2014/812678
28. Sun Y., Mauerhan D.R., Honeycutt P.R. et al. Calcium deposition in osteoarthritic meniscus and meniscal cell culture // *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12(2): R56; doi: 10.1186/ar2968.
29. Suzuki M., Hashizume M., Yoshida H. et al. IL-6 and IL-1 synergistically enhanced the production of MMPs from synovial cells by up-regulating IL-6 production and IL-1 receptor 1 expression // *Cytokine.* 2010; 51: 178-183; doi: 10.1016/j.cyt.2010.03.017.
30. Thouverey C., Bechhoff G., Pikula S., Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles // *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17(1): 64-72; doi: 10.1016/j.joca.2008.05.020.

Получено 07.11.2016 ■

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

КРИСТАЛІНДУКОВАНИЙ ОСТЕОАРТРИТ: РОЛЬ КРИСТАЛІВ ОСНОВНОГО ФОСФАТУ КАЛЬЦІЮ

Резюме. Кристали основних фосфатів кальцію вже давно асоціюються з патогенезом остеоартриту. Основні фосфати кальцію з великою частотою визначаються в синовіальній рідині і суглобовому хрящі при цьому захворюванні. У той час як осадження основних фосфатів кальцію розглядається багатьма вченими як наслідок прогресуючого перебігу остеоартриту, з'явилися суттєві докази того, що ці кристали можуть виступати активними патогенними медіаторами остеоартриту. «Кристали основних фосфатів кальцію» — загальний термін для опису декількох видів фосфатів кальцію, у тому числі карбонатапатиту, гідроксиapatиту, три- і октакальцієвих фосфатів, кристалів вітлокіта магнію. Кристали основних фосфатів кальцію патогенетично пов'язані з остеоартритом, кальцину-чим тендинітом, гострим кристалічним артритом та атеросклерозом. Кристали кальцію визначаються в синовіальній рідині в 65 % випадків остеоартриту колінного суглоба, вони з високою частотою виявляються в гіаліновому хрящі при остеоартриті, а також у 100 % пацієнтів у суглобовому хрящі при проведенні операції тотального ендопротезування. Кристали основних фосфатів кальцію також були виявлені в синовіальній рідині та

синовіальній мембрані пацієнтів із легким, помірним і тяжким ураженням колінного суглоба при артроскопії. Основні фосфати кальцію проявляють множинні біологічні ефекти *in vitro*, у тому числі здатність стимулювати мітогенез, продукцію простагландинів, цитокінів і матриксних металопротеїназ у різних типах клітин, включаючи синовіоцити, хондроцити і макрофаги. Кристали основних фосфатів кальцію також обумовлюють запалення при остеоартриті шляхом прямої взаємодії з вродженою імунною системою. У цьому огляді обговорюються останні досягнення в цій галузі і підбиваються підсумки сучасного розуміння ролі кристалів основних фосфатів кальцію в патогенезі остеоартриту. Погляди на роль кристалів основних фосфатів кальцію в патогенезі остеоартриту продовжують розширюватися, проте вже сьогодні існує достатньо експериментальних і клінічних доказів найважливішої ролі кальційумісних кристалів у розвитку цього захворювання і прогресуючій дегенерації суглобового хряща.

Ключові слова: остеоартрит; кристали основних фосфатів кальцію; кристаліндукований остеоартрит; патогенез; запалення

Golovach I.Yu.

Clinical Hospital «Feofaniia» of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

CRYSTAL-INDUCED OSTEOARTHRITIS: THE ROLE OF BASIC CALCIUM PHOSPHATE CRYSTALS

Abstract. Basic calcium phosphate crystals have long been associated with the pathogenesis of osteoarthritis. Basic calcium phosphate crystals are frequently determined in the synovial fluid and articular cartilage in this disease. While deposition of basic calcium phosphate crystals has been considered by many scientists as a consequence of advanced osteoarthritis, there is substantial evidence that basic calcium phosphate crystals may be active pathogenic mediators of osteoarthritis. «Basic calcium phosphate crystals» — a general term used to describe several types of calcium phosphates, including carbonate-apatite, hydroxyapatite, tri- and octacalcium phosphate, magnesium whitlockite crystals. Basic calcium phosphate crystals are pathogenetically associated with osteoarthritis, calcifying tendinitis, acute crystal arthritis and atherosclerosis. Crystals of calcium are detected in the synovial fluid in 65 % of cases of knee osteoarthritis, they are frequently found in hyaline cartilage in osteoarthritis, as well as in 100 % of patients in articular cartilage during total hip replacement surgery. Basic calcium phosphate crystals have also been found in the synovial fluid and synovial membrane of

patients with mild, moderate and severe involvement of knee joint during arthroscopy. Basic calcium phosphate crystals demonstrate a multiplicity of biologic effects *in vitro*, including the ability to stimulate mitogenesis, the production of prostaglandins, cytokines, and matrix metalloproteinase in a number of cell types, including synoviocytes, chondrocytes and macrophages. Basic calcium phosphate crystals also contribute to inflammation in osteoarthritis through a direct interaction with the innate immune system. The present review discusses the recent advances in this field and attempts to summarize our current understanding of the role of basic calcium phosphate crystals in osteoarthritis pathogenesis. Views on the role of basic calcium phosphate crystals in the pathogenesis of osteoarthritis continue to expand, but today there is ample of experimental and clinical evidence of the critical role of calcium-containing crystals in the development of this disease, and progressive degeneration of the articular cartilage.

Keywords: osteoarthritis; basic calcium phosphate crystals; crystal-induced osteoarthritis; pathogenesis; inflammation