

## Литература

1. Foo J., Lobe T., Winer E. A virtual reality environment for patient data visualization and endoscopic surgical planning // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2009; 19 (1): 211–7.
2. Буцан С.Б. Использование спиральной компьютерной томографии для трехмерного компьютерного моделирования при планировании хирургического лечения дефектов и деформаций лицевого скелета // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2009; 1 (3): 10–5.
3. Yamada S., Masahira N., Ikawa N. et al. Preoperative surgical approach planning for metastatic pituitary stalk tumor using multimodal fusion imaging in a neuronavigation system-case report // Neurol. Me. Chir. (Tokyo). – 2010; 50 (3): 259–63.
4. Fang C., Liu Y., Tang Y. et al. Establishment of a three-dimensional pancreas model for simulating surgical resection of pancreatic tail carcinoma using virtual-reality technique // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2008; 28 (6): 926–9.
5. Lin K., Liu J., Zeng J. et al. Study on virtual liver surgery planning applied to hepatic resection // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2010; 48 (3): 185–8.
6. Pandey A., Vapuraj J., Gupta A. et al. Is there a role for virtual otoscopy in the preoperative assessment of the ossicular chain in chronic suppurative otitis media? Comparison of HRCT and virtual otoscopy with surgical findings // Eur. Radiol. – 2009; 19 (6): 1408–16.
7. Fuchs J., Warmann S., Szavay P. et al. Three-dimensional visualization and virtual simulation of resections in pediatric solid tumors // J. Pediatr. Surg. – 2005; 40 (2): 364–70.
8. Tomikawa M., Hong J., Shiotani S. et al. Real-time 3-dimensional virtual reality navigation system with open MRI for breast-conserving surgery // J. Am. Coll. Surg. – 2010; 210 (6): 927–33.
9. Lasser M., Doscher M., Keehn A. et al. Virtual surgical planning: a novel aid to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy // J. Endourol. – 2012; 26 (10): 1372–9.
10. Аляев Ю.Г., Терновой С.К., Ахвледзиани Н.Д. и др. Инновационная диагностика урологических заболеваний // Врач. – 2010; 6: 2.
11. Аляев Ю.Г., Терновой С.К., Хохлачев С.Б. и др. Компьютерное моделирование в планировании органосохраняющих операций по поводу опухоли почки // Мед. вестн. Башкортостана. – 2010; 2: 29–35.
12. Аляев Ю.Г., Ахвледзиани Н.Д., Фиев Д.Н. и др. Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки // Эксп. и клин. уrol. – 2011; 2–3: 96–7.
13. Аляев Ю.Г., Фиев Д.Н., Петровский Н.В. и др. Использование интраоперационной навигации при органосохраняющих хирургических вмешательствах по поводу опухоли почки // Онкоурология. – 2012; 3: 31–6.
14. Федоров В.Д. и др. Виртуальное хирургическое моделирование на основе данных компьютерной томографии / М., 2003; с. 184.
15. Fuchs J., Warmann S., Szavay P. et al. Three-dimensional visualization and virtual simulation of resections in pediatric solid tumors // J. Pediatr. Surg. – 2005; 40 (2): 364–70.
16. Слободской А.Б. Трехмерное моделирование репозиции отломков при переломах длинных трубчатых костей / Саратов: ИЦ «НАУКА», 2012; с. 18–9.
17. Аляев Ю.Г., Синицын В.Е., Рапопорт Л.М. и др. Заболевание аномалийных почек и верхних мочевых путей / М., 2007.
18. Kutikov A., Uzzo R. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth // J. Urol. – 2009; 182 (3): 844–53.

## VIRTUAL SIMULATION OF SURGERY FOR KIDNEY TUMOR

Professor **P. Glibochko**, MD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **Yu. Alyaev**, MD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **N. Dzeranov**; **S. Khokhlachev**; **D. Fiev**; **N. Petrovsky**, **E. Syrota**  
Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, Department and Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Computer simulation in the preoperative planning of organ-sparing urologic surgery makes it possible to define the most optimal ways of surgical intervention, to predict complications, and to undertake measures for their prevention in advance.

**Key words:** computer simulation; virtual planning of operations; tissue transparency regimen; three-dimensional objects.

## ОСТЕОАРТРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПОВРЕЖДЕНИИ СУСТАВНЫХ КОМПОНЕНТОВ

**Л. Широкова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**М. Мокроусова**<sup>1</sup>, **С. Симионова**<sup>2</sup>,

**К. Широкова**<sup>1</sup>, **Р. Буланов**<sup>3</sup>, **Е. Андрейченко**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ярославская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Филиал ОАО «РЖД–Здоровье» санаторий-профилакторий

«Железнодорожник», Ярославль

<sup>3</sup>Клиническая больница №3, Ярославль

**E-mail:** Larshir@gmail.com

*Анализируются современные концепции патогенеза остеоартроза (ОА) и роль нарушений метаболизма в повреждении структур сустава. Обсуждаются возможные пути повышения эффективности фармакотерапии ОА.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, патогенез, метаболические нарушения, провоспалительные и анаболические цитокины, фармакотерапия.

Последняя четверть XX века убедительно показала, что болезни костей и суставов занимают все большее место в патологии людей старше 50 лет. Остеоартроз (ОА) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, на его долю приходится 60–70% всех ревматических болезней [8]. Распространенность ОА среди населения земного шара достигает 20%, а рентгенологические признаки заболевания выявляются по меньшей мере у 50% лиц старше 65 лет. Частота ОА увеличивается с возрастом; в старшей возрастной группе (75–90 лет) ОА диагностируется приблизительно у 85% населения. При этом ОА является одной из самых частых причин инвалидизации больных [1, 6]. Именно этим можно объяснить большой интерес к изучению патогенеза, особенностей течения различных вариантов ОА, поиску новых возможностей эффективной терапии этого заболевания.

При кажущейся локальности эта болезнь является системной с точки зрения вовлечения в патологический процесс всех структур сустава и отдельных его составляющих [7], включая синовиальную оболочку, субхондральную кость, суставную капсулу, внутрисуставные связки и околосуставные мышцы. Уже на ранних этапах развития этого патологического процесса наблюдаются в той или иной степени рецидивирующий синовит, дегенерация хряща с уменьшением его объема, а позже — костное ремоделирование, склероз суставной капсулы, дегенерация мениска, периартикулярная мышечная атрофия [2, 15].

ОА возникает в результате взаимодействия механических и биологических факторов. Этот процесс начинается как изменения в хряще или в субхондральной кости в результате либо заболевания внутри самих этих тканей (например, генные дефекты коллагена 2-го типа — охроноз), либо внешнего аномального механического стресса (например, при нестабильности сустава, повышенной нагрузке, травмах).

По мере прогрессирования указанные изменения при ОА становятся более выраженными [3]. Большое значение в патогенезе ОА принадлежит сосудистой патологии [5].

Особое внимание уделяется биохимическим сдвигам, способствующим ОА. Очевидно, он развивается, когда ферменты и субстанции, вызывающие деградацию хряща (например, протеазы, цитокины, агреканазы, субстанция Р, оксид азота – NO), своим действием перевешивают функции белков, ответственных за сохранение целостности хряща. К таким белкам относят тканевый ингибитор металлопротеиназ, кининогены, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1), интерферон- $\gamma$ .

Матриксные металлопротеиназы, в том числе коллагеназы, желатиназы, мембранные протеазы и металлоэластаза, обнаруживаются в хряще при ОА, и их концентрации, как правило, коррелируют с гистологической степенью повреждения. Различные цитокины, в том числе интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) также могут вызвать повреждение суставов и потерю хряща вследствие активации металлопротеиназных ферментов дегенерации и других механизмов [4]. До последнего времени исследования в области патогенеза и терапии ОА были сосредоточены на патологии суставного хряща. Теперь стало очевидно, что изменения метаболизма субхондральной кости не просто вторичны по отношению к ОА, а являются интегральным проявлением заболевания. Более того, ряд исследователей считают, что они играют ключевую роль в инициации и прогрессировании дегенерации хряща при ОА.

Изначально в исследованиях, в которых в эксперименте изучалась хронология структурных изменений в тканях при ОА, было выявлено преобладание остеоформации на поздних стадиях, тогда как на ранних стадиях преобладали процессы резорбции [25]. В последующих клинических наблюдениях установлен факт костной резорбции у больных с прогрессирующим ОА коленных суставов [23].

В исследованиях *in vitro* показано, что в остеобластах субхондральной кости при экспериментальном ОА возрастает количество щелочной фосфатазы, остеокальцина, коллагена I-го типа, ИЛ6, TGF $\beta$ , простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), лейкотриена B<sub>4</sub>, а также протеаз, включая урокиназу, катепсин К и металлопротеазу MMP13 [21].

В последние годы воспаление стало рассматриваться в качестве фактора, определяющего клиническую картину и прогрессирование ОА. При симптоматическом гонартрозе в отличие от бессимптомного ОА в сыворотке крови повышены уровни ФНО $\alpha$ , ИЛ6 [30].

Свидетельством важной патогенетической роли синовиального воспаления при ОА явилось обнаружение повышенных концентраций С-реактивного белка (СРБ), коррелирующих со скоростью прогрессирования ОА [29]. Повышение уровня СРБ может отражать субклиническое воспаление в пораженных суставах и обусловлено цитокинами, включаемыми в общую циркуляцию крови. ИЛ6 продуцируется синовиоцитами, остеобластами и хондроцитами, регулируется синовиальным воспалением и может стимулировать как образование СРБ, так и ангиогенез.

Иммуногистохимические исследования выявили, что изменения в синовиальной ткани больных с ранним ОА характеризуются моноклеарной клеточной инфильтрацией, увеличением продукции провоспалительных цитокинов и медиаторов суставного повреждения [32]. В частности, в синовиальной ткани у больных с ранним ОА обнаруже-

на значительная клеточная инфильтрация CD4<sup>+</sup>- и CD68<sup>+</sup>-лимфоцитами, формирование новых кровеносных сосудов, возрастание концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста и молекул адгезии I. Количество клеток, продуцирующих ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ , было также достоверно выше на ранних стадиях ОА. Воспаление при раннем ОА ассоциировалось с увеличением экспрессии ядерного фактора транслокации NF- $\kappa$ B1 и циклооксигеназы (ЦОГ)-2. В культуре синовиоцитов продукция PGE<sub>2</sub>, стимулируемая ИЛ1 $\beta$ , была похожа при раннем и позднем ОА [10]. Эти данные противоречат популярной некоторое время назад теории позднего и вторичного характера синовита при ОА и могут повлиять на изменение терапевтической стратегии. Манифестный ОА коленных суставов практически во всех случаях сопровождается признаками воспаления, а синовит нередко носит рецидивирующий характер.

В пораженных ОА суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной мембраны. Именно синовиоциты макрофагального типа секретируют протеазы и медиаторы воспаления. Из них в патогенезе ОА в наибольшей мере участвуют ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ6, лейкоцитарный ингибирующий фактор и ИЛ17. Хондроциты при ОА играют важную роль в поддержании гомеостаза сустава, так как они синтезируют большое количество цитокинов и провоспалительных медиаторов, включая ИЛ1 $\beta$ , ЦОГ и PGE<sub>2</sub> [28].

В нескольких недавних исследованиях *in vitro* и на модели экспериментального ОА установлено, что ИЛ1 и ФНО $\alpha$  ухудшают метаболизм синовиальных тканей [11]. Они стимулируют производство NO и перекисных радикалов кислорода, которые вовлечены в катаболизм хряща и, кроме этого, могут приводить к повреждению ДНК и апоптозу хондроцитов [14]. Провоспалительные цитокины отвечают за повышенный синтез и экспрессию ряда металлопротеиназ в суставных тканях. На экспериментальной модели ОА у кроликов показано, что лаваж суставов на разных стадиях артроза приводил к снижению концентраций ИЛ1 и ФНО $\alpha$ , что сопровождалось подавлением воспаления в синовии и дегенерации в хряще [16].

Выяснено, что, кроме ИЛ1 и ФНО $\alpha$ , другие провоспалительные цитокины, включая ИЛ6, ИЛ7, ИЛ17 и ИЛ18, также могут вызывать деградацию белка внеклеточного матрикса суставного хряща или синергично с другими цитокинами усиливать и ускорять разрушение хряща [13]. Отмечено, что паннус больных ОА и ревматоидным артритом (РА) имеет схожий цитокиновый профиль. В хряще, синовии и паннуса при ОА выявлена меньшая продукция протеогликанов, коллагена 2-го типа и ИЛ1 $\beta$ . Остается необъяснимым, почему паннус инвазирует только поверхность хряща, но не является причиной краевых костных эрозий, как при РА [17].

Исключительно важно, что многие из этих цитокинов индуцируют активацию синовиоцитов и повреждения подхрящевой кости, а также нарушают гомеостаз хряща как на экспериментальной хирургической модели ОА, так и у трансгенных мышей с генетически детерминированным ОА. Эти провоспалительские цитокины могут также играть существенную роль в патогенезе ОА у человека.

Полиморфизм генов антагониста рецепторов ИЛ1 (ИЛ1-Ра) обуславливает тяжесть ОА коленных суставов и может быть использован в качестве биомаркера для подбора больных с ожидаемым клиническим ответом на хондропротективную терапию [9].

В исследованиях А. Gobbi и соавт. некоторые анаболические цитокины (факторы роста), включая TGF $\beta$ , IGF1, фактор роста фибробластов-2 (FGF2), тромбоцитарный фактор роста и фактор роста соединительной ткани, также предлагались как регуляторы гомеостаза хрящевой и костной тканей, а TGF $\beta$ , IGF1 и FGF2 характеризовались как потенциально хондропротективные агенты [18]. Ферментативное разрушение или удаление этих факторов роста могло способствовать неадекватной репарации суставного хряща при ОА.

По данным изучения концентрации ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ6, IGF1, TGF $\beta$  в сыворотке крови и синовиальной жидкости у больных ОА, являющихся претендентами на артропластику, различия в цитокиновом уровне зарегистрированы только относительно IGF1 у женщин и только на системном (сыворотка крови) уровне [24]. В другом наблюдении у больных ОА уровни IGF1 и basic fibroblast growth factor (bFGF) были в синовиальной жидкости выше, чем у лиц без ОА. Оперативное вмешательство в виде микрофрактуринга или имплантации аутологичных хондроцитов сопровождалось увеличением экспрессии IGF1, bFGF и ИЛ1 $\beta$ . Отдельно отмечена тесная корреляция уровней ИЛ1 $\beta$  и СРБ в плазме крови. Авторы делают заключение, что IGF1 и bFGF играют центральную роль в естественном и хирургическом восстановлении хряща [16]. IGF1 и TGF $\beta$ 1 на культуре хондроцитов проявляют синергичные анаболические эффекты и могут стабилизировать хондрогенный потенциал. Совокупное действие этих факторов роста на хондроциты может найти практическое применение в терапии ОА и репарации ткани хряща [27].

TGF $\beta$  способен противодействовать негативному влиянию ИЛ1 $\beta$  на синтез протеогликанов в суставах только молодых, но не старых мышей. Этот феномен может лежать в основе развития ОА у пожилых людей [26]. Доказано, что ИЛ1 $\beta$  подавляет синтез TGF $\beta$ , препятствуя тканевой регенерации в суставах. Соответственно внутрисуставное введение TGF $\beta$  продемонстрировало явный хондропротективный эффект по сравнению с изотоническим раствором при экспериментальном височно-челюстном артрозе у кроликов [22].

Поскольку ИЛ1 $\beta$ -индуцируемая экспрессия активируемого протеиназой рецептора-2 (PAR2) на синовиальных клетках играла важную роль на ранних стадиях ОА, депрессия PAR2 экзогенным TGF $\beta$  или другими агентами могла бы быть идеальной терапевтической тактикой для предотвращения прогрессии ОА [31].

Модуляция уровня простагландина D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) в суставе может обладать терапевтическим потенциалом в отношении предупреждения деградации суставного хряща, а также за счет способности PGD<sub>2</sub> ингибировать индуцируемую ИЛ1 продукцию хондроцитами MMP1 и MMP13 [33].

Синовиальная жидкость у больных ОА содержит мезенхимальные клетки, резервуаром которых является синовиальная оболочка. Клеточная миграция в сторону поврежденных хрящевых фокусов может быть усилена действием TGF $\beta$  [34]. В ряде работ рассматривался консервативный метод терапии, заключающийся в изъятии мезенхимальных стволовых клеток из подвздошной кости, экспозиции их в тромбоцитарном лизате с аутологичными факторами роста и внутрисуставном введении с целью регенерации хряща менисков [12].

Пульсирующее сдавление хрящевого экспланта вызвало повышение в нем активности микросомальной PGE-синтетазы (mPGES1) и соответственно увеличение продукции PGE<sub>2</sub>, который является одним из главных катаболических факторов, вовлеченных в формирование ОА через активацию матричных металлопротеиназ, вызывающих деградацию хряща. Необходимы также исследования по фармацевтической блокаде mPGES1 у больных ОА [19].

Итак, улучшенное понимание клеточных и молекулярных механизмов, позволяющих провоспалительным анаболическим цитокинам изменять структуру и функцию синовиальных суставов, может способствовать появлению болезньюмодифицирующих лекарственных средств [20] и повышению эффективности фармакотерапии ОА.

*Список литературы см. на сайте редакции [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru).*

#### OSTEOARTHRISIS: CURRENT CONCEPTS AND ROLE OF METABOLIC DISTURBANCES IN ARTICULAR COMPONENT INJURIES

*L. Shirokova, MD<sup>1</sup>; M. Mokrousova<sup>1</sup>; S. Simionova<sup>2</sup>; K. Shirokova<sup>1</sup>; R. Bulanov<sup>3</sup>; E. Andreichenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical Academy

<sup>2</sup>Branch, Zheleznodorozhnik Sanatorium-Preventorium, OAO «RZhD-Zdorovye», Yaroslavl

<sup>3</sup>Clinical Hospital, Yaroslavl

*The paper analyzes the current concepts of the pathogenesis of osteoarthritis (OA) and the role of metabolic disturbances in injury to joint structures. It discusses possible ways to enhance the efficiency of OA pharmacotherapy.*

**Key words:** osteoarthritis, pathogenesis, metabolic disturbances, proinflammatory and anabolic cytokines, pharmacotherapy.