

## Л Е К Ц И И

15. Sparsa L., Fenollar F., Gossec L. et al. Whipple disease revealed by anti-TNF $\alpha$  therapy. *Rev Med Int* 2013;34(2):105–9.
16. Gaddy J.R., Khan Z.Z., Chaser B., Scofield R.H. Whipple's disease diagnosis following the use of TNF- $\alpha$  blockade. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):946.
17. Ansemant T., Celard M., Tavernier C. et al. Whipple's disease endocarditis following anti-TNF therapy for atypical rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2010;77(6):622–3.
18. Hoppe E., Masson C., Audran M. et al. Whipple's disease diagnosed during biological treatment for joint disease. *J Bone Spine* 2010;77(4):335–9.
19. Daien C.I., Cohen J.D., Makinson A. et al. Whipple's endocarditis as a complication of tumour necrosis factor-alpha antagonist treatment in a man with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(8):1600–2.
20. Marth T., Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003;361:239–46.
21. Ayoub W.T., Davis D.E., Torrerri D., Viozzi F.J. Bone destruction and ankylosis in Whipple's disease. *J Rheum* 1982;9:930–1.
22. Puechal X. Whipple's disease. *J Bone Spine* 2002;68:133–40.
23. Geissdörfer W., Moos V., Moter A. et al. High frequency of Tropheryma whipplei in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012;50(2):216–22.
24. Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1309–16.
25. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(5):337–45.
26. Gubler J.G., Kuster M., Dutly F. et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Int Med*.1999;131(2):112–6.
27. Richardson D.C., Burrows L.L., Korithoski B. et al. Tropheryma whipplei as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003;47(2):170–3.
28. Chan V., Wang B., Veinot J.P. et al. Tropheryma whipplei aortic valve endocarditis without systemic Whipple's disease. *Int J Infect Dis* 2011;15(11):e804–6.
29. Ratnaike R.W. Whipple's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:760–6.
30. Mohamed W., Neil E., Kupsky W.J. et al. Isolated intracranial Whipple's disease – report of a rare case and review of the literature. *J Neurol Sci* 2011;308(1–2):1–8.
31. Moos V., Loddenkemper C., Schneider T. Tropheryma whipplei infection. Colonization, self-limiting infection and Whipple's disease. *Pathologie* 2011;32(5):362–70.
32. Логинов А.С., Парфенов А.И., Полева Н.И. Болезнь Уиппла: результаты длительного наблюдения. *Тер арх* 1998;9:35–41.
33. Misbah S.A., Mapstone N.P. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol* 2000;53:750–5.
34. Feurle G.E., Junga N.S., Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):478–86.
35. Marth T., Schneider T. Whipple's disease. In: Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. Elsevier, 2010;1435–41.
36. Van La M., Barbry P., Raoult D., Renesto P. Molecular basis of Tropheryma whipplei doxycycline susceptibility examined by transcriptional profiling. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(3):370–7.
37. Feurle G.E., Moos V., Schnnerling K. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Ann Int Med* 2010;153(11):710–7.
38. Lagier J.C., Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to Tropheryma whipplei in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(5):1188–9.

## Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез

Е.В. Ильиных, В.Г. Барскова, П.И. Лидов, Е.Л. Насонов  
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*В статье рассматриваются различные факторы риска, приводящие к развитию остеонекроза (ОН), и некоторые аспекты его патогенеза: нарушение дифференциации стромальных клеток, сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза, «качества» собственно костной ткани за счет генерализованного или локального остеопороза, факторов внутрисосудистого свертывания, способствующих образованию микротромбозов. Выделены основные типы ОН.*

**Ключевые слова:** остеонекроз, асептический некроз, аваскулярный некроз, остеобласты, остеоциты.

**Контакты:** Екатерина Валериевна Ильиных [kater1104@yahoo.com](mailto:kater1104@yahoo.com)

### *Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis*

*E.V. Ilyinykh, V.G. Barskova, P.I. Lidov, E.L. Nasonov*

*Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper considers different risk factors for osteonecrosis (ON) and some aspects of its pathogenesis: impairments in the differentiation of stromal cells, the vascular provision of intra- and extravasal genesis, the quality of proper bone tissue due to generalized or local osteoporosis, intravascular coagulation factors contributing to microthrombogenesis. The basic types of ON are identified.*

**Key words:** osteonecrosis, aseptic necrosis, avascular necrosis, osteoblasts, osteocytes.

**Contact:** Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh [kater1104@yahoo.com](mailto:kater1104@yahoo.com)

Остеонекроз (ОН) – поражение различных отделов кости множественной этиологии, возникающее в ответ на нарушение в ней кровообращения и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости. Такие изменения могут вызывать коллапс поверхности кости. Чаще под ОН понимают поражение субхондральных отделов кости, однако ОН может затрагивать различные отделы. ОН тазобедренных, коленных суставов, челюстей и других более редких локализаций возникает примерно у 20 тыс. человек в год [1, 2]. Можно провести разделение ОН по этиологии, патогенезу или данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), но любое такое разделение будет условным. Например, можно выделить ятрогенный ОН, который наиболее часто представлен бисфосфонатным и глюкокортикоидным ОН. Несмотря на единый объединяющий фактор, различны локализация, патогенез, клинические проявления, контингент больных и специалисты, которые лечат эти типы ОН.

Мы условно разделили ОН на четыре категории.

### Типы остеонекроза

1. Ишемический ОН (аваскулярный некроз – АН, асептический некроз), развивающийся в ответ на прекращение сосудистого питания кости при тромбозе сосуда. Термин «инфаркт кости» чаще употребляется применительно к таким же изменениям, но происходящим в костном мозге.

2. ОН, возникающий вследствие патологических изменений, связанных с отеком костного мозга или субхондральных отделов кости, чаще ассоциируется с хроническими артритами, артрозом, локальным и генерализованным остеопорозом.

3. ОН челюсти, связанный с применением бисфосфонатов для лечения костных метастазов у онкологических больных (солидные опухоли и карцинома молочной железы).

4. Спорадический ОН (болезнь Пертеса, Хасса и т. д.), наиболее известные его разновидности приведены в табл. 1.

Вместе с тем независимо от причин, приводящих к ОН, ряд механизмов является общим для всех его типов, как и конечной точкой для всех типов ОН является апоптоз остеобластов и остеоцитов [3–5]. Например, и АН, и ОН субхондральных отделов в нагрузочных зонах при различных артритах – результат нарушения питания костной ткани из-за дефицита сосудистого обеспечения. Однако уровень сосудистого поражения различен. Так, при АН происходит тромбоз основного сосуда или его ветвей, питающих кость. При ОН второго типа также наблюдается отек (сдавление) микрососудистого русла, однако он носит реактивный характер и является результатом нарушения дифференциации стромальных клеток и неадекватного распространения жировой ткани, которые могут механически сдавливать микрососудистое русло кости. Это может происходить и в случае микропереломов костных балок при субхондральном остеопорозе. Однако многие задействованные в дальнейшем механизмы костного метаболизма, по-видимому, являются общими. В итоге тип ОН имеет ключевое клиническое значение.

### Патогенетические аспекты аваскулярного некроза

При АН остеоциты и клетки костного мозга погибают вследствие инфаркта кости, особенно быстро в случае отсутствия дополнительных сосудистых коллатералей. Так как коллатеральное кровоснабжение кости лимитировано, то кровоток обычно недостаточный [6]. Тем не менее описаны случаи обратного развития ОН [7].

Больные АН обычно молодые – 35–45 лет [8]. У 90% пациентов основная причина АН – алкоголизм и терапия глюкокортикоидами (ГК) [8]. Другие причины АН приведены в табл. 2.

У 5% больных причина АН неизвестна (идиопатический АН), однако чаще недооценивается значение алкоголя. Показано, что риск АН повышается при приеме 400 мл этанола в неделю, что эквивалентно 20 стандартным бутылкам пива [15]. АН встречается в 3 раза чаще у мужчин, в 75% случаев наблюдается двустороннее поражение суставов [8, 16].

Патофизиология ОН недостаточно изучена. Тем не менее было предложено несколько объяснений. По мнению ряда авторов [17–19], структура кости является жесткой и не способна меняться в объеме. Любое повышение внутрикостного давления из-за ишемии или отека костного мозга приводит к развитию ОН. Главная и наиболее распространенная причина – ишемия сосудов, питающих костные структуры. На рис. 1–4 показано, как происходит кровоснабжение наиболее часто поражаемых костей при АН. Так, питание головки бедренной кости осуществляется преимущественно за счет ветвей медиальной огибающей бедро артерии. Значительно меньшая роль в кровоснабжении тазобедренного сустава принадлежит восходящей ветви наружной огибающей артерии бедра. Сравнительно невелика роль ветвей верхней и нижней ягодичных, а также наружной подвздошной и нижней подчревной артерий [20].

### Варианты сосудистого дефицита при аваскулярном некрозе

Прерывание кровотока, а значит, и питания костной ткани по сосудам может носить экстра- и интравазальный характер. К экстравазальным причинам относятся травмы – переломы шейки бедренной кости, проксимальных отделов бедренной кости, а также соскальзывающий эпифиз головки бедренной кости в детском возрасте, результатом которых являются разрыв круглой связки, подкапсульная гематома, прерывание артериального кольца основания головки, шейки бедренной кости. Интравазальная эмболия приводит к закупориванию терминальных артериол в субхондральных участках кости. Так, при серповидно-клеточной анемии это может произойти из-за сладжа патологических эритроцитов, при дисбарическом ОН причиной могут быть пузырьки азота, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и антифосфолипидном синдроме (АФС-синдром) – тромбозы и т. д. [9, 21–23].

J. Jones [24] было предложено объяснение двух наиболее частых причин АН – алкогольного и ГК-воздействия: развитие мультифакторного нарушения, заключающегося в изменении жирового метаболизма с венозным стазом, гиперкоагуляция, повреждение эндотелия свободными жирными кислотами и жировая эмболия. Венозный стаз повышает внутрикостное давление, затрудняет ток артериальной крови, что приводит к инфаркту

## Л Е К Ц И И

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся разновидности спорадического ОН

Заболевание	Локализация	Больные	Симметричность поражения
Болезнь Легга–Кальве–Пертеса	Головка бедренной кости	Дети 4–12 лет, чаще мальчики	Процесс чаще асимметричный, двусторонняя локализация наблюдается в 7–10% случаев
Болезнь Кенига	Дистальный эпифиз бедра	Лица в возрасте 11–60 лет, но преимущественно 20–40 лет, у мужчин развивается в 2 раза чаще	Двусторонняя локализация в 68% случаев
Болезнь Осгуда–Шлаттера	Бугристость большеберцовой кости	Мальчики 13–15 лет	Чаще двустороннее поражение, сочетается с изменениями в позвоночнике
Болезнь Ларсена–Юханссона	Надколенник	Преимущественно мальчики 10–14 лет	
Болезнь Келера I	Ладьевидная кость стопы	Дети 3–12 лет, преимущественно мальчики	Процесс чаще односторонний, но бывает и симметричный
Болезнь Келера II	В головке II, реже III и IV плюсневых костей	Лица в возрасте 10–20 лет, чаще женского пола	
Синдром Мюллера–Вейса	Ладьевидная кость	Взрослые	Процесс часто симметричный. Обычно стопа плосковальгусная, имеются молоточкообразные пальцы
Болезнь Хаглунда–Шинца	Бугристость пяточной кости	Чаще девочки 12–16 лет	
Болезнь Хасса	Головка плечевой кости	Дети 6–14 лет	
Болезнь Паннера	Дистальный эпифиз плечевой кости		
Болезнь Кинбека	Полулунная кость запястья	Преимущественно лица мужского пола 17–40 лет	
Болезнь Кальве	Тело позвонка. В основе патологии лежит АН губчатого вещества тела позвонка	Встречается редко, в основном у мальчиков 7–14 лет	
Болезнь Шейермана–Мая	АН апофизов тел позвонков. Локализация в грудном (58,6%) и поясничном отделах	Лица 11–18 лет	Наиболее типично вовлечение T <sub>VII-X</sub>

кости [25, 26]. Более того, показано, что некоторые генетические факторы, например мутация в COL2A1, могут ассоциироваться с ОН [27].

#### Факторы гиперкоагуляции, ассоциируемые с остеонекрозом

Причины, приводящие к повышению внутрисосудистого свертывания, обычно делят на первичные (патогенный фактор не определен) и вторичные (в рамках системных болезней).

##### Первичные факторы гиперкоагуляции:

1. Резистентность к активированному протеину С, дефицит протеина С и S (генетически детерминировано, ауто-сомно-доминантное наследование). Обусловлено мутацией фактора V (Лейден).

Резистентность к активированному протеину С обнаруживалась у 50% больных с ОН головки бедра (когорты из 216

больных) [28]. В этом же исследовании антикардиолипиновые антитела выявлены у 26% больных, волчаночный антикоагулянт – у 2,3%, липопротеин а (ЛП<sub>а</sub>) – у 27,3%, дефицит протеина С – у 4,6%.

Было показано, что мутация фактора V (Лейден) также играет важную роль в патогенезе ОН головки бедра у детей (болезнь Пертеса), относящегося к спорадическим формам.

В бразильской популяции гетерозиготность по фактору V (Лейден) была единственным наследуемым фактором риска развития болезни Пертеса [29]. Таким образом, наличие этой мутации у большого количества больных ОН, дало основание предположить роль гиперкоагуляции в патогенезе ОН [30].

2. Низкий уровень тканевого активатора плазминогена и высокий уровень ингибитора активатора плазминогена (ИАП).

Эти факторы могут приводить к нарушению баланса между внутрисосудистой коагуляцией и фибринолизом, вызы-

## Л Е К Ц И И

Таблица 2. Наиболее частые причины развития АН [8–14]

Вредные привычки	Терапия	Травмы и операции	Заболевания	Другие
Алкоголизм	Терапия ГК	Перелом шейки бедра и перелом бедренной кости со смещением	СКВ	Дайвинг и другие гипербарические состояния
Курение	Бисфосфонаты  Химио- и/или лучевая терапия	Хирургическое лечение врожденной дисплазии тазобедренных суставов	Васкулиты  Коагулопатии (ДВС-синдром, тромбофилия)  Серповидно-клеточная анемия  ВИЧ  Гиперлипидемия, жировая эмболия  Трансплантация органа  Болезни печени и печеночная недостаточность  Болезнь Гоше и другие метаболические болезни костей и суставов	Беременность

вая гипофибринолиз. С. Glueck и соавт. [31] сообщили о данном нарушении у 87% пациентов с ОН бедренной головки, что согласуется с результатами ряда исследований [32–34].

### 3. Фактор Виллебранда

При увеличении уровня этого белка повышается уровень агрегации тромбоцитов, что приводит к развитию тромбозов. Данное нарушение встречается у 23,5% больных идиопатическим ОН и у 23,5% больных вторичным ОН [35].

### 4. ЛПА

ЛПА имеет структурное сходство с плазминогеном. Его фрагмент апо(а), будучи гомологичным плазминогену, способен присоединяться к поверхности фибрина. С помощью этого механизма апо(а) ингибирует соединение плазминогена и активатора тканевого плазминогена на поверхности фибрина, дезинтегрируя систему фибринолиза. Опубликованные работы продемонстрировали, что высокий уровень ЛПА приводит к гипофибринолизу, тромбозу и атерогенезу, вызывая тромботическую венозную окклюзию, в результате чего возникает интрамедуллярная гипертензия, снижается артериальная перфузия кости и в итоге развивается ОН [36–38]. Однако при оценке этого фактора были получены и другие данные, которые не доказывают наличие такой связи [39, 40].

### 5. Гомоцистеинурия

Это результат ферментного дефицита в метиониновом метаболизме. У гомозиготных пациентов тромботические события (тромбоз глубоких вен, легочный эмболизм, артериальные тромбозы) развиваются в возрасте до 30 лет. Присутствие или отсутствие фактора V (Лейден) определяет вариабельность тромбозов. ОН также может развиваться при гиперкоагуляции, связанной с гомоцистеинурией [41–45].

### Вторичные факторы гиперкоагуляции:

1. АФС – антифосфолипидные антитела.
2. ГК.
3. Системная красная волчанка (СКВ).
4. Беременность.

5. Гемоглобинопатии.

6. Онкогематологические заболевания.

7. Кессонная болезнь.

### Стромальные клетки костного мозга: ключевые механизмы баланса между остеогенезом и адипогенезом

Прежде всего имеют значение стромальные клетки костного мозга (СККМ), которые представляют собой мультипатентные стволовые клетки. СККМ могут дифференцироваться до различных мезодермальных линий, таких как кардиоциты, нейроциты, миоциты, хондроциты, адипоциты и остеобласты. При этом существует баланс между остеобластами и адипоцитами, при нарушении которого количество адипоцитов начинает превышать количество остеобластов, приводя к повышению внутрикостного давления, возникновению других патологических стимулов, результатом чего может стать ОН. Высокие дозы ГК могут влиять на ряд ключевых факторов, которые вовлечены в дифференциацию СККМ.

### *Runt-related* транскрипционный фактор *Runx-2/Cbfa1* – ключевой регулятор остеогенеза

Это ключевой фактор продукции остеобластов. Отмечается положительная корреляция между *Runx-2/Cbfa1* и костной массой. Так, у мышей с отсутствием *Runx-2* при нормальном скелете нет остеобластов и костная ткань неполноценна. Влияние на *Runx-2* оказывают многие факторы: факторы роста, транскрипционные факторы, паратиреоидный гормон и ГК. У больных, получающих высокие дозы ГК, уровень *Runx-2* значительно снижается, приводя к уменьшению содержания остеобластов и блокированию репаративного процесса. Между тем именно процесс нового остеогенеза с формированием остеобластов может останавливать остеонекроз.

СККМ могут дифференцироваться в адипоциты под действием некоторых транскрипционных факторов, в том числе PPAR- $\gamma$ , который преимущественно экспрессируется

ЛЕКЦИИ

жировой тканью. При повышении экспрессии PPAR-γ индуцируется дифференциация клеток в адипоциты и снижается дифференциация в остеобласты. PPAR-γ может связывать Runx-2 и ингибировать его транскрипционную активность.

**Dickkopf-1 (DKK-1)/ Wingless (Wnt) – ключевое семейство для дифференциации остеобластов**

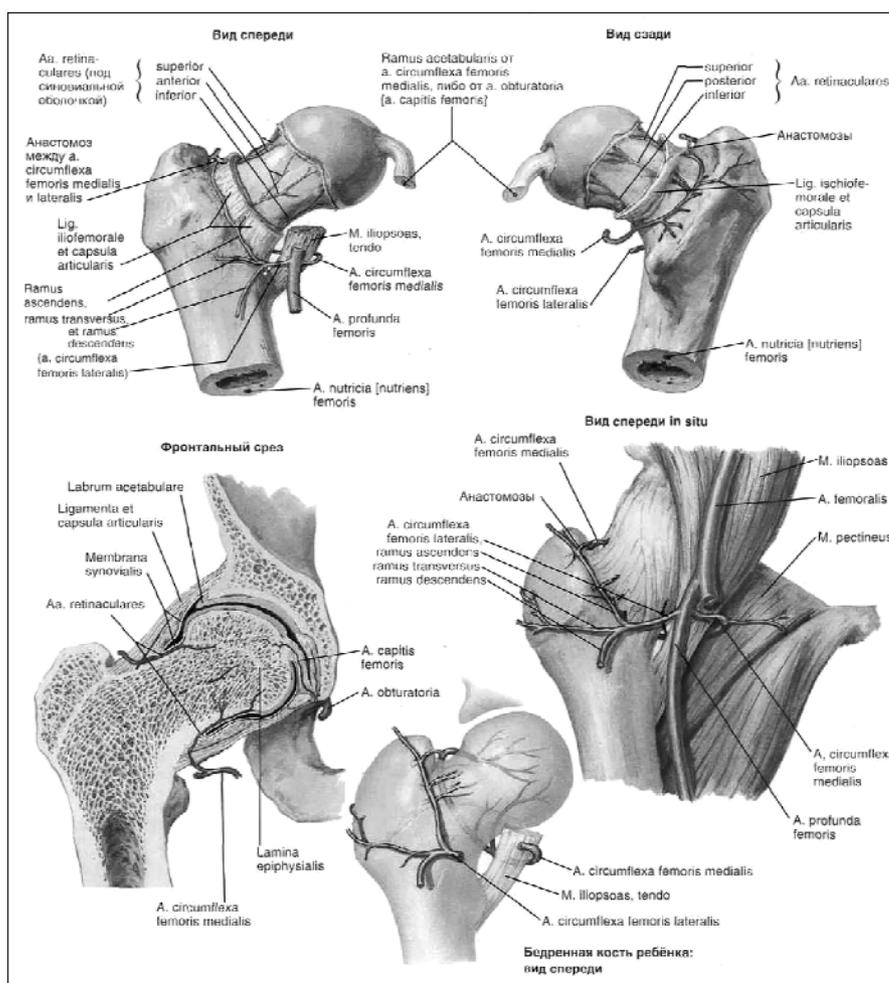
DKK-1 и Wnt – семейство факторов роста, которое вовлечено в развитие костной ткани в любом возрасте и при наличии болезни. Канонический Wnt-сигнальный путь имеет значение для многих биологических функций: клеточной пролиферации, морфогенеза, полярности клеток, дифференциации стволовых клеток, ангиогенеза, микровазкулярного роста и ремоделирования [46–54].

DKK-1 является эндогенным ингибитором Wnt/β-catenin сигнального пути и наиболее значимым медиатором формирования кости и раковых опухолей, в том числе костей [55–57]. Относительно недавние исследования показали его значение и при артрите [58]. Так, было установлено, что ингибирование DKK-1 уменьшает эрозивное повреждение кости в сакроилеальных сочленениях [59]. Также показано, что уровень DKK-1 в плазме и синовиальной жидкости обратно коррелирует с рентгенологической тяжестью остеоартроза [60]. Экспрессия Wnt-гена зависит от многих причин, значительно уменьшаясь с возрастом. Также показано *in vitro*, что повышенный уровень глюкозы увеличивает экспрессию DKK-1 [61]. Однако, помимо важной роли Wnt-сигнального пути и его ингибитора DKK-1, другие факторы также могут иметь значение. Например, у больных с ренальной остеодистрофией определяется высокая концентрация в сыворотке крови склеростина, а не DKK-1, хотя именно DKK-1 является компонентом сигнального пути паратгормона, уровень которого повышен у таких больных [62].

**Механизмы остеонекроза, индуцированного приемом глюкокортикоидов**

До полного объяснения механизмов ОН, развившегося при приеме ГК, пока далеко, однако придается значение синергизму эффекта прямых и непрямых влияний ГК на различные клетки [63]. Ингибирование канонического Wnt-сигнального пути вследствие применения ГК и стимулирования белка DKK-1 [64] может играть особую роль в развитии АН. Так, в опытах на мышах [65] было показано, что это приводит к значительным сосудистым изменениям, увеличению зон геморрагий и истощению сосудистого русла.

ГК осуществляют воздействие путем нарушения баланса между дифференциацией в остео- и адипогенных линиях:



**Кровоснабжение тазобедренного сустава**

- ингибируют остеобласты *in vivo* путем индукции апоптоза;
- вызывают нарушение регуляции и усиление экспрессии адипогенных генов (особенно PPAR-γ);
- нарушают регуляцию и уменьшают экспрессию остеогенных линий, особенно Runx-2/Cbfa1;
- могут напрямую индуцировать дифференциацию СККМ до адипоцитов и ингибировать дифференциацию в остеогенных клеточных линиях, нарушая баланс.

**Остеонекроз как результат увеличения количества и объема жировых клеток в костном мозге под влиянием глюкокортикоидов**

Интересные данные были получены *in vivo* на кроликах, которым вводили метилпреднизолон в дозе 20 мг/кг. У животных с развившимся ОН в костном мозге было обнаружено большое количество увеличенных жировых клеток. Количество клеток гемопоэза было уменьшено, а в местах, где они располагаются, обнаруживались замещившие их большие жировые клетки. Многие авторы отмечали способность ГК увеличивать количество и размер адипоцитов, происходящих из СККМ. В другом исследовании, выполненном *in vitro*, показаны аккумуляция липидов внутриклеточно, усиление экспрессии адипогенных генов (AP2 и

PPAR $\gamma$ ) и уменьшение экспрессии остеогенных генов, коллагена I типа, Runx-2/Cbfa1 и остеокальцина на мышинной модели индуцированного дексаметазоном адипогенеза. Такое повышение клеточного объема приводит к увеличению внутрикостного объема, уменьшению перфузии.

Усиление конверсии костного мозга под влиянием ГК установлено с помощью МРТ у пременопаузальных женщин с СКВ. Уровень жировой конверсии был пропорционален дозе ГК и наиболее выражен у обследованных с ОН [66].

#### Влияние глюкокортикоидов на механизмы костного ремоделирования

Подавленная ГК регенеративная способность кости – другой ключевой фактор развития ОН. Остеобласты и остеокласты, происходящие из клеток-предшественников гемопоэза моноцит-макрофагальных линий, – преимущественные клетки-участники резорбции кости. В здоровой кости происходит координированная и сбалансированная дифференциация клеток-предшественников из стволовых клеток. ГК могут подавлять формирование кости за счет повреждения дифференциации остеобластов через мономерный ГК-рецептор. ГК стимулируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, активизируя каспазу-3.

Имеются данные о способности ГК активизировать остеокласты, что уже само по себе может приводить к ОН, а также продлевать их жизненный цикл. Более того, интермиттирующая резорбтивная активность остеокластов под действием ГК становится постоянной. Все это при сокращении жизни остеобластов приводит к ОН.

DKK-1 – агонист остеокластов и антагонист Wnt в культуре человеческих остеобластов. ГК повышают экскрецию DKK-1 и белка secret frizzled-related protein-1 (SFRP-1) и подавляют сигналы Wnt/ $\beta$ -catenin на человеческих остеобластах. Удаление одного аллеля DKK-1 у мышей повышает костную массу.

Цитокины, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), RANKL и DKK-1 являются неотъемлемой частью развития остеокластов.

Непрямой эффект ГК – уменьшение кишечной реабсорбции кальция и увеличение почечной экскреции.

#### Бисфосфонатный остеонекроз

При применении бисфосфонатов развивается ОН определенной локализации – ОН челюсти. ОН этой локализации известен с 1830 г. [67] как осложнение после приема фосфора, а позже появились сообщения об остеомиелите челюсти после радиотерапии. С 2003 г. отмечается рост количества случаев бисфосфонатного ОН, чаще у онкологических больных (94%) [68], хотя имеются единичные случаи этой патологии у пациентов с остеопорозом и болезнью Педжета. Главной причиной бисфосфонатного ОН считается применение препаратов более агрессивного действия и в высоких дозах [68]. Казалось бы, это все объясняет. Действительно, в случае бисфосфонатного ОН его ключевыми причинами являются апоптоз клеток и измененное под влиянием препарата костное моделирование. Из-за подавления активности остеокластов пулы остеобластов и остеоцитов практически не подвергаются омоложению. В результате может развиться ситуация, когда естествен-

ные законы программированной клеточной смерти приводят к тотальному некрозу «старой» кости и катастрофическим последствиям из-за отсутствия новообразованной («молодой») костной ткани [69]. Эту теорию подтверждают случаи появления ОН при использовании деносумаба [70] – моноклонального антитела к RANKL, являющегося главным стимулом для созревания и основой для выживания остеокластов.

Между тем ОН челюсти может встречаться при применении бисфосфонатов не только у онкологических больных, но и у страдающих остеопорозом, болезнью Педжета. L.Hess и соавт. [71] было показано, что в случаях применения бисфосфонатов у онкологических и неонкологических больных развитию ОН предшествовали манипуляции, повлекшие за собой травму челюсти. Среди других причин было длительное применение бисфосфонатов (более 1 года), а среди сопутствующих состояний – АГ, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, а также ревматоидный артрит (РА), сахарный диабет, прием ГК.

Таким образом, и при данном типе ОН, когда причина считается очевидной – бисфосфонаты, имеет значение комплекс факторов. Можно провести аналогию с глюкокортикоидным ОН, который часто развивается у больных с СКВ, принимающих ГК, но не у больных с бронхиальной астмой и РА, находящихся на терапии ГК. Иными словами, существует комплекс совокупных факторов развития ОН.

#### Низкая плотность костной ткани – ассоциация со спонтанным остеонекрозом

Впервые связь ОН с субхондральными переломами установил P. Lotke, что в дальнейшем было подтверждено данными МРТ и морфологического исследования. Были выделены следующие факторы риска спонтанного ОН, связанного с субхондральной недостаточностью кости: травма, сосудистые изменения, локальный и генерализованный остеопороз, ожирение, дегенеративные поражения хряща и мениска. Однако при использовании компьютерной томографии с высоким разрешением и количественной оценкой у 2/3 пациентов с ОН, диагностированным с помощью МРТ, выявлялись локальный остеопороз или остеопения. Чаще такой тип ОН наблюдался у женщин старше 60 лет, находящихся в климактерическом периоде. Хотя известны случаи развития подобного ОН и в молодом возрасте, в том числе у мужчин. Спонтанный ОН необходимо дифференцировать от классического остеоартроза, так как у данного контингента больных выявляется не только более напряженный болевой синдром, но и более выраженный остеопороз [72].

Таким образом, несмотря на различные пусковые факторы, можно говорить о мультифакторной природе ОН. Действительно, вряд ли можно выделить основной фактор для лиц обоего пола и всех возрастов. Однако пристальное внимание ревматологов заслуживают следующие обсуждаемые в литературе механизмы развития ОН: нарушение дифференциации стромальных клеток, приводящее к увеличению количества и размеров адипоцитов, но не остеобластов; нарушение сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза; ухудшение «качества» собственно костной ткани вследствие генерализованного или локального остеопороза; нарушение факторов внутрисосудистого свертывания, способствующих образованию микротромбозов.

## Л Е К Ц И И

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T. et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. *Arthr Rheum* 1995;38:1500–5.
2. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–502.
3. Calder J.D., Buttery L., Revell P.A. et al. Apoptosis – a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:1209–13.
4. Weinstein R.S., Nicholas R.W., Manolagas S.C. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2907–12.
5. Youm Y.S., Lee S.Y., Lee S.H. Apoptosis in the osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Surg* 2010;2:250–5.
6. Bejar J., Peled E., Boss J.H. Vasculature deprivation – induced osteonecrosis of the rat femoral head as a model for therapeutic trials. *Theor Biol Med Model* 2005;2:24.
7. Sacamoto M., Shimizu K., Iida S. et al. Osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:213–9.
8. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007;63(1):16–28.
9. Mont M.A., Hungerford D.S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(3):459–74.
10. Vail T.P., Covington D.M. The incidence of osteonecrosis. In: *Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis, and Treatment*. J.R. Urbaniak, J.P. Jones Jr. (eds). Rosemont, IL: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1997;43–9.
11. Larson A.N., McIntosh A.L., Trousdale R.T., Lewallen D.G. Avascular necrosis most common indication for hip arthroplasty in patients with slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop* 2010;30(8):767–73.
12. Luedtke L.M., Flynn J.M., Pill S.G. A review of avascular necrosis in developmental dysplasia of the hip and contemporary efforts at prevention. *UPOJ* 2000;13:22–8.
13. Mont M.A., Zywił M.G., Marker D.R. et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(12):2165–70.
14. Morse C.G., Mican J.M., Jones EC. et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):739–48.
15. Ono K., Sugioka Y. Epidemiology and risk factors in avascular necrosis of the femoral head. In: *Bone circulation and vascularization in normal and pathological conditions*. A. Schourens, J. Arlet, J.W.M. Gardeniers et al. (eds). New York, 1993:241–8.
16. Mankin H.J. Nontraumatic Necrosis of Bone (Osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992;326:1473–9.
17. Ficat R.P. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67:3–105.
18. Hungerford D.S., Lennox D.W. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am* 1985;16:635–54.
19. Hungerford D.S. Core decompression for the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Semin Arthrop* 1991;2:182–8.
20. Grose A.W., Gardner M.J., Sussmann P.S. et al. The surgical anatomy of the blood supply to the femoral head: description of the anastomosis between the medial femoral circumflex and inferior gluteal arteries at the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:1298–303.
21. Lavernia C.J., Sierra R.J., Grieco F.R. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;74:250–61.
22. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007;63:16–28.
23. Jones J.P. Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1993;292:294–308.
24. Jones J.P. Jr. Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. *Semin Arthrop* 1997; 2:182–8.
25. Cui Q., Wang G.J., Su C.C., Balian G. The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;344:8–19.
26. Wang G.J., Sweet D.E., Reger S.I., Thompson R.C. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:729–35.
27. Kannu P., O’Rielly D.D., Hyland J.C., Kokko L.A. Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1. *Am J Med Genet* 2011;155A:1759–62.
28. Korompilias V.A., Ortel L.T., Urbaniak R.J. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin N Am* 2004;35:265–71.
29. Arruda V.R., Belangero W.D., Ozelo M.C. et al. Inherited risk factor for thrombophilia among children with Legg–Calve’-Perthes Disease. *J Ped Orthop* 1999;19:84–7.
30. Lykissas M.G., Gelalis I.D., Kostas-Agnantis I.P. The role of hypercoagulability in the development of osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedic Rev* 2012;4:73–6.
31. Glueck C.J., Freiberg R., Glueck H.I. et al. Hyprofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol* 1994;45:156–66.
32. Glueck C.J., Freiberg R., Tracy T. et al. Thrombophilia and Hypofibrinolysis. Pathophysiologies of Osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;334:43–56.
33. Glueck C.J., Fontaine R.N., Gruppo R. et al. The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1999;366:133–46.
34. Tan X., Cai D., Wu Y. et al. Comparative analysis of serum proteomes: discovery of proteins associated with osteonecrosis of the femoral head. *Translational Res* 2006;148:114–9.
35. Francis R. The protein C anticoagulant pathway and thrombosis. *West J Med* 1985;143:95–6.
36. Hirata T., Fujioka M., Takahashi K. et al. Low molecular weight phenotype of apolipoprotein(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheum* 2007;34:516–22.
37. Fortmann S.P., Marcovina S.M. Lipoprotein(a), a clinically elusive lipoprotein particle. *Circulation* 1997;95:295–6.
38. Glueck C.J., Freiberg R., Glueck H.I. et al. Hyprofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol* 1994;45:156–66.
39. Mont M.A., Glueck C.J., Pacheco I.H. et al. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1997;24:654–62.
40. Jones L.C., Mont M.A., Le T.B. et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheum* 2003;30:783–91.
41. Mudd S.H., Levy H.L., Skovby F. et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. V. 1. 7th ed. New York: McGraw-Hill. Disorders of transsulfuration, 1995;1279–327.
42. Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine b-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1–31.
43. Holme E., Kjellman B., Ronge E. Betaine for treatment of homocystinuria caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Arch Dis Child* 1989;64:1061–4.
44. Fenton W.A., Rosenberg L.E., Scriver C.R. et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. V. 2. 7th ed. New York: McGraw-Hill. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism, 1995;3129–49.
45. Mandel H., Brenner B., Berant M. et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763–8.
46. Fuerer C., Nusse R., Ten Berge D. Wnt signaling in development and disease. Max Delbruck Center for Molecular Medicine

- meeting on Wnt signaling in Development and Disease. EMBO Rep 2008;9:134–8.
47. Gordon M.D., Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. J Biol Chem 2006;281:22429–33.
48. Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. Ann Rev Cell Dev Biol 2004;20:781–810.
49. Macdonald B.T., Semenov M.V., He X. SnapShot: Wnt/beta-catenin signaling. Cell 2007;131:1204.
50. Mikels A.J., Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. Oncogene 2006;25:7461–8.
51. Moon R.T., Brown J.D., Torres M. WNTs modulate cell fate and behavior during vertebrate development. Trends Genet 1997;13:157–62.
52. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. Cell Res 2008;18:523–7.
53. Semenov M.V., Habas R., Macdonald B.T., He X. SnapShot: Noncanonical Wnt Signaling Pathways. Cell 2007;131:1378.
54. Van Amerongen R., Mikels A., Nusse R. Alternative wnt signaling is initiated by distinct receptors. Sci Signal 2008;1:9.
55. Li J., Sarosi I., Cattle R.C. et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. Bone 2006;39:754–66.
56. Morvan F., Boulukos K., Clement-Lacroix P. et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. J Bone Miner Res 2006;21:934–45.
57. Tian E., Zhan F., Walker R. et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2483–94.
58. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med 2007;13:156–63.
59. Uderhardt S., Diarra D., Katzenbeisser J. et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. Ann Rheum Dis 2010;69:592–7.
60. Lane N.E., Nevitt M.C., Lui L.Y. et al. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. Arthr Rheum 2007;56:3319–25.
61. Lin C.L., Wang J.Y., Ko J.Y. et al. Dickkopf-1 Promotes Hyperglycemia-Induced Accumulation of Mesangial Matrix and Renal dysfunction. J Am Soc Nephrol 2010;21(1):124–35.
62. Cejka D., Herberth J., Branscum A.J. et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(4):877–82.
63. Tan Gang, Kang Peng-de, Pei Fu-xing. Glucocorticoids affect the metabolism of bone marrow stromal cells and lead to osteonecrosis of the femoral head: a review. Chin Med J 2012;125(1):134–9.
64. Ohnaka K. Wnt signaling and glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Calcium 2006;16(11):1812–6.
65. Glaw J.T., Skalak T.C., Peirce S.M. Inhibition of Canonical Wnt Signaling Increases Microvascular Hemorrhaging and Venular Remodeling in Adult Rats. Microcirculation 2010; 17(5):348–57.
66. Oinuma K., Harada Y., Hawata Y. et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 2001;60:1145–8.
67. Donoghue A.M. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. Med J 2005;183(3):163–4.
68. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):747–53.
69. Bagan J.V., Jimenez Y., Diaz J.M. et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. Oral Oncol 2009;45:645–6.
70. Aghaloo T.L., Felsenfeld A.L., Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:959–63.
71. Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M., Alberts D.S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 2008; 121(6):475–83.
72. Akamatsu Y., Mitsugi N., Hayashi T. et al. Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee. Acta orthopaed 2012;83(3):249–55.

## Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему

Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина  
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Статья посвящена наиболее частому «классическому» аутовоспалительному заболеванию – семейной средиземноморской лихорадке/периодической болезни (Familial Mediterranean Fever – FMF). Это наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутациями гена MEFV с аутомно-рецессивным типом наследования. Приведены наиболее часто встречающиеся типы мутаций. Основным патогенетическим механизмом заболевания является гиперактивация естественного (антиген-неспецифического) иммунитета, а ведущим медиатором – ИЛ1β. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах (еврей-сефарды, армяне, турки, арабы). Несмотря на возможность полиорганного поражения, типичным для FMF являются эпизоды фебрильной лихорадки длительностью 12–72 ч, сопровождающиеся симптомами перитонита и/или плевроперикардита. Самое серьезное осложнение FMF – развитие АА-амилоидоза. Основным методом лечения, предотвращающим это осложнение, является применение колхицина. В случае неэффективности/непереносимости колхицина, возможно применение других лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторы ИЛ1β и др.).*

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, аутовоспалительные заболевания, моногенные наследственные заболевания, колхицин.

**Контакты:** Евгений Станиславович Федоров [evg2103@mail.ru](mailto:evg2103@mail.ru)