

Возможности суперселективной эмболизации ветвей подколенной артерии при лечении остеоартроза коленного сустава на ранних стадиях. Обзор современной литературы, анализ мирового опыта

В.А. Антипов¹, И.А. Смышляев¹, М.И. Тумаков¹, С.И. Гильфанов^{1,2}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Possibilities of superselective embolization of the popliteal artery branches in the treatment of osteoarthritis of the knee joint in the early stages. Review of modern literature, analysis of world experience

V.A. Antipov¹, I.A. Smyshlyayev¹, M.I. Tumakov¹, S.I. Gilfanov^{1,2}

¹CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Остеоартроз (ОА) - это наиболее распространенное, постоянно прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, ведущее к повреждению суставного хряща и нарушению опороспособности и функции сустава. ОА является основной причиной хронической боли и физических нарушений у взрослых людей.

Несмотря на широкое применение консервативных и оперативных методов, эффективное лечение стойкого болевого синдрома при легкой и умеренной степени ОА, резистентного к консервативной терапии, часто затруднено и существует потребность в разработке нового, минимально инвазивного и эффективного метода лечения.

Недавние экспериментальные исследования обнаружили, что воспаление может приводить к развитию остеоартроза, повреждению хрящевой ткани и боли посредством стимуляции патологического неоангиогенеза. Было установлено, что снижение воспаления уменьшает повреждение суставов и уровень боли и что ингибирование роста кровеносных сосудов может быть использовано для уменьшения боли при ОА.

Предполагается, что путем эмболизации аномальных сосудов в воспаленной синовиальной оболочке сложная взаимосвязь между ангиогенезом, хроническим воспалением и болью нарушается, тем самым уменьшая симптомы, снижая воспаление и тормозя прогрессирование заболевания.

Описание отдельных клинических случаев и проведенный анализ доклинических исследований дают основания предполагать, что суперселективная транскатетерная артериальная эмболизация - безопасная минимально инвазивная методика, которая значительно улучшает функцию сустава и значительно уменьшает болевой синдром у пациентов с легкой и умеренной стадией ОА коленного сустава, устойчивого к консервативному лечению.

Ключевые слова: коленный сустав, остеоартроз, воспаление, ангиогенез, транскатетерная суперселективная артериальная эмболизация.

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common, continuously progressive degenerative joint disease, leading to damage to the articular cartilage and impairment of the ability to support and function of the joint. OA is a major cause of chronic pain and physical disorders in adults.

Despite the widespread use of conservative and surgical methods, effective treatment of persistent pain syndrome with mild to moderate OA, resistant to conservative therapy, is often difficult and there is a need to develop a new, minimally invasive and effective method of treatment.

Recent experimental studies have found that inflammation can lead to osteoarthritis, joint damage, and pain through angiogenesis stimulation. It has been discovered that reducing inflammation reduces joint damage and pain levels, and that inhibition of blood vessel growth can be used to reduce pain in OA. It is assumed that by embolization of abnormal vessels in the inflamed synovial membrane, the complex relationship between angiogenesis, chronic inflammation and pain is disturbed, thereby reducing symptoms, reducing inflammation and inhibiting the progression of disease. The description of clinical cases and the analysis of preclinical studies suggest that superselective transcatheter arterial embolization is a safe minimally invasive technique that significantly improves joint function and significantly reduces pain in patients with mild to moderate stage of OA of the knee, resistant to conservative treatment.

Key words: knee joint, osteoarthritis, inflammation, angiogenesis, transcatheter arterial embolization.

Ссылка для цитирования: Антипов В.А., Смышляев И.А., Тумаков М.И., Гильфанов С.И. Возможности суперселективной эмболизации ветвей подколенной артерии при лечении остеоартроза коленного сустава на ранних стадиях. Обзор современной литературы, анализ мирового опыта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 100-107.

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным дегенеративным заболеванием суставов и основной причиной хронической боли и физических нарушений у взрослых людей. ОА — постоянно прогрессирующее заболевание, ведущее к повреждению суставного хряща, нарушению его опороспособности и функции. Риск развития симптомов ОА оценивается в 40% у мужчин и 47% у женщин. [1]. Основным проявлением ОА является болевой синдром. Именно он побуждает людей обращаться за медицинской помощью и является причиной функционального ограничения и снижения качества жизни [2,3].

На ранних стадиях заболевания в основном применяется консервативная симптоматическая терапия, направленная на уменьшение выраженности боли и воспалительных изменений. НПВС и кортикостероидная терапии, несмотря на свою эффективность, имеют целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, которые сужают широту их применения и длительность назначения пациентам. Применение препаратов гиалуроновой кислоты противопоказано, а PRP-терапия неэффективна при присоединении синовита или стойкого воспаления в коленном суставе. Также все эти методы не всегда позволяют достичь долгосрочного результата и зачастую требуют повторного применения. Корректирующая остеотомия имеет четкие показания, предполагает оперативное вмешательство и длительный период реабилитации, что также ограничивает спектр ее применения. Более поздние стадии ОА требуют серьезного оперативного лечения — эндопротезирования коленного сустава.

Таким образом, эффективное лечение стойкого болевого синдрома при легкой и умеренной степени ОА, резистентного к консервативной терапии, может быть затруднено и существует потребность в разработке нового, минимально инвазивного и эффективного метода лечения.

Роль воспаления в патогенезе остеоартроза

ОА долгое время считался болезнью «износа», приводящей к потере хряща. Предполагалось, что он является прямым и единственным следствием любого процесса, приводящего к увеличению нагрузки на один конкретный сустав или к разрушению матрикса хряща. Прогресс в молекулярной биологии изменил эту парадигму. Открытие того, что многие растворимые медиаторы, такие как цитокины или простагландины, могут увеличивать производство матричных металлопротеиназ хондроцитами, привело к первым этапам формирования воспалительной теории. Однако потребовалось время, прежде чем

воспаление было признано ключевым признаком ОА.

Недавние экспериментальные данные показали, что субхондральная кость может играть существенную роль в развитии ОА [4–6]. В испытываемых нагрузках суставах происходит деградация суставного гиалинового хряща, периапикарных тканей и субхондральной кости. Эти процессы приводят к увеличению местной продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-1 β и IL-6 [7]. Цитокины вызывают боль, а также провоцируют образование новых провоспалительных цитокинов и воспалительных клеток.

Сравнительно недавно в экспериментальном исследовании обнаружено, что воспаление может приводить к повреждению сустава и боли через стимуляцию ангиогенеза. Было установлено, что ингибирование воспаления уменьшает повреждение суставов и уровень боли и что ингибирование роста кровеносных сосудов может быть использовано для уменьшения боли при ОА [8].

Ангиогенез

ОА ассоциирован с потерей суставного хряща, синовитом, фиброзом, ремоделированием субхондральной кости и образованием остеофитов. Ангиогенез — рост новых кровеносных сосудов из старых — может способствовать каждому из этих процессов [9]. Ангиогенез, как полагают, способствует возникновению воспаления и, в частности, его поддержанию. [8] Нормальный взрослый человеческий суставной хрящ не содержит сосудов и нервов. Процесс неоваскуляризации в нормальных условиях имеет большой спектр активирующих и ингибирующих факторов, которые формируют сложный и многоуровневый процесс регуляции. Тем не менее, основываясь на изменениях, обнаруженных в субхондральной кости и синовии даже при очень раннем заболевании, можно сделать вывод, что степень контролируемости ангиогенеза подлежит дальнейшему изучению.

Новая сосудистая сеть обеспечивает доступ клеткам воспаления к синовию и другим тканям сустава и способствует гиперплазии и воспалению в других сосудах, что приводит к разрушению кости и хряща [10]. Кроме того, исследования ОА показали, что ангиогенез может способствовать хроническому болевому синдрому, провоцируя рост новых немиелинизированных сенсорных нервных волокон вдоль роста сосудов [11,12]. Кровеносные сосуды и нервы также проникают в новообразованный хрящ в суставе при

образовании остеофитов [13]. Ангиогенез в синовиальной оболочке сустава может нарушать функцию хондроцитов и гомеостаз суставного хряща, а также способствовать суставной гипоксии [14]. Гипоксия, механическое воздействие и воспаление — все эти факторы вовлечены в сенсификацию сенсорных нервов, которые прорастают вместе с кровеносными сосудами в суставной хрящ и остеофиты. Эти сенсифицированные нервы способствуют нейрогенному воспалению и инициируют дальнейший рост новых сосудов.

Недавние исследования, в которых использовалась артроскопия у пациентов с ОА коленного сустава, продемонстрировали положительную корреляцию между наличием гиперваскуляризации в синовиальной системе и степенью прогрессирования повреждений хряща со временем [15].

Синовиальная неоваскуляризация может быть в значительной степени обусловлена воспалением, потому что воспалительные клетки, такие как макрофаги, могут сами секретировать ангиогенные факторы, например фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и могут стимулировать другие клетки, в том числе эндотелиальные клетки и фибробласты для секреции ангиогенных факторов [9].

Хроническое воспаление всегда сопровождается ангиогенезом, и хотя ангиогенез может происходить без воспаления, последнее облегчает экстравазацию плазмы и рекрутирование воспалительных клеток. Тесная взаимозависимость ангиогенеза и воспаления часто подчеркивается двойной функциональностью ангиогенных факторов. Например, VEGF - фактор роста эндотелия сосудов — первоначально известен как фактор проницаемости сосудов. Другие провоспалительные цитокины (например, TNF-альфа и IL-1) могут стимулировать ангиогенез опосредованно через активацию различных факторов [15].

Ангиопэтин (Ang)-1 — еще один ангиогенный фактор, который имеет решающее значение для созревания сосудов, адгезии, миграции и выживания клеток эндотелия. Ang-2 регулирует ангиогенез путем противодействия Ang-1 на эндотелиальных клетках, дестабилизируя кровеносные сосуды и приводя к нарушению васкуляризации. Тем не менее, когда он связан с VEGF, он тоже может способствовать неоваскуляризации [16].

Роль хондроцитов в ангиогенезе

Помимо сближения воспалительного и ангиогенного путей, описанного выше, регуляция об-

мена матрикса и ангиогенеза также происходит и в суставном хряще. Нормальный зрелый некальцинированный суставной хрящ лишен кровеносных сосудов. Предполагается, что суставной хрящ обычно устойчив к сосудистой инвазии, вероятно, из-за его матричного состава и образования антиангиогенных факторов суставными хондроцитами. Такие белки, как тропонин-1 и хондромодулин-1, являются основными ингибиторами металлопротеиназ, которые в свою очередь играют важную роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток [17]. В некоторых случаях хондроциты могут вызывать сосудистую инвазию суставного хряща. При физиологическом эндохондральном окостенении, например при длительном росте костей, дифференцированные хондроциты постепенно переходят в гипертрофические хондроциты, в конце концов претерпевают апоптоз, оставляя позади матрицу хряща, которая минерализуется и заменяется новой костью. Образование остеофитов в хондро-синовиальных соединениях и продвижение субхондральной кости в суставной хрящ - обе характерные особенности ОА, каждая из которых протекает через процесс эндохондрального окостенения.

Фармакологическое ингибирование ангиогенеза предотвращает эндохондральную оссификацию на ростовой пластинке, ведущую к расширению хрящевой ростовой пластинки. Точно так же ингибиторы ангиогенеза предотвращают новое формирование кости в хондросиновиальном соединении в эксперименте на мышах с воспалением и ОА суставов [18].

Ангиогенез может также способствовать образованию остеофитов. Фактор роста опухоли (TGF)- β 1 и костный морфогенный белок (BMP)-2, продуцируемые макрофагами, способствуют образованию остеофитов путем усиления хондрогенеза и остеогенеза [19,20]. Таким образом, изменение баланса между торможением и стимуляцией ангиогенеза способно замедлять образование остеофитов кости при ОА.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста

VEGF является мощным ангиогенным фактором, который также регулирует метаболизм хондроцитов. Это связано с прорастанием сосудов, гипертрофическим ремоделированием хряща и окостенением при ОА [21]. VEGF продуцируется остеобластами, гипертрофическими хондроцитами и поверхностными суставными хондроцитами при ОА, а также макрофагами и фибробластами в синовиальной оболочке [22].

Экспрессия VEGF повышена в хондроцитах

при ОА по сравнению с нормальным уровнем, также повышенная экспрессия VEGF преимущественно локализуется на поверхностных зонах, а не вблизи участков остеохондрального ангиогенеза [23]. Воспалительные цитокины, гипоксия и механический стресс — все это изменяет фенотип хондроцитов при ОА [24], провоцируя повышение экспрессии VEGF.

Гипоксия усиливает экспрессию VEGF в хондроцитах через активацию индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α . И HIF-1 α , и VEGF располагаются в одних и тех же зонах при ОА [24]. Увеличение экспрессии VEGF в хондроцитах, испытывающих гипоксию, проходит также по p38 MAPK пути. Это указывает на то, что воспаление и гипоксия регулируют экспрессию VEGF в хондроцитах с помощью различных сигнальных путей [25].

Повышенная регуляция экспрессии VEGF в хондроцитах, индуцированная механической перегрузкой или напряжением, такими как сжатие, растяжение и деформация, также могут быть опосредованы HIF-1 α активацией [26].

VEGF может облегчать секрецию MMPs (матриксных металлопротеиназ) при одновременном снижении тканевого ингибитора продукции металлопротеиназ (TIMP), особенно в условиях гипоксии [26].

Устойчивость суставного хряща к сосудистой инвазии частично зависит от генерации антиангиогенных факторов, таких как TIMP, суставными хондроцитами. Способность VEGF сдвигать баланс MMP/TIMP в сторону дестабилизации матрицы способствует снижению ингибирования ангиогенеза, которое наблюдается при ОА.

Регуляция хондроцитами секреции VEGF, следовательно, может усилить его прямое ангиогенное воздействие на эндотелиальные клетки сосудов. Это вполне может быть желательно на нормальной ростовой пластине, но при ОА, когда баланс уже нарушен, такой эффект может усугублять процесс заболевания.

Ангиопоэтины и другие сосудистые стабилизаторы

Ангиопоэтин (Анг)-1 и Анг-2 играют ключевые роли в существовании, росте и стабилизации кровеносных сосудов [27]. VEGF стимулирует образование незрелых сосудов, Анг-1 стабилизирует их путем рекрутирования мезенхимальных клеток к месту образования и способствуют их дифференциации в клетки гладких мышц сосудов (SMCs) [28,29]. Анг-2 является природным антагонистом Анг-1, конкурентно ингибирующим связывание Анг-1 с рецепторами Tie-2 [30].

В синовиальных фибробластах, Анг-1 и Анг-2 / Tie экспрессия модулируется гипоксией, VEGF и провоспалительными цитокинами IL-1 и TNF- α [31]. Остеобласты также являются важными источниками Анг-1. В экспериментальных исследованиях у мышей с дефицитом Анг-2 отсутствовал воспалительный ответ из-за противовоспалительного действия Анг-1 [32]. Снова возникают сложные взаимодействия между ангиогенезом, воспалением и образованием кости.

Ангиогенез, воспаление и иннервация — глобоко интегрированные процессы, способствующие появлению симптомов (боли) и структурного повреждения, наблюдаемого при ОА. Изменение баланса и регуляции в одном может оказывать сильное воздействие на остальные, связанные с ним процессы, поэтому ингибиторы ангиогенеза имеют огромный потенциал для уменьшения повреждения суставов и улучшения симптомов ОА.

Предполагается, что путем эмболизации аномальных сосудов в воспаленной синовиальной оболочке сложная взаимосвязь между ангиогенезом, хроническим воспалением и болью нарушается, тем самым уменьшая симптомы, снижая воспаление и тормозя прогрессирование заболевания.

Клиническое применение

С. J. Guevara и соавт. [33] одними из первых выполнили исследование с использованием методики транскатетерной эмболизации. В течение 2009—2014 гг. 10 пациентов подряд (7 женщин, средний возраст 57,4 года) перенесли эмболизацию коленных артерий. Все пациенты страдали от гемартроза после тотального эндопротезирования коленного сустава. Конечной точкой для эмболизации был застой в целевой артерии и уменьшение кровенаполнения в сосудах, видимое на ангиографии.

У 10 пациентов было выполнено 14 эмболизаций со 100% техническим успехом. Гемартроз рассосался у 6 пациентов. Четыре пациента нуждались в повторной эмболизации из-за рецидивирующего гемартроза, который впоследствии исчез у 2 из 4 пациентов. Исследователями сделан вывод о том, что эмболизация коленной артерии является безопасным, малоинвазивным и 100% технически успешным вариантом лечения спонтанного устойчивого гемартроза коленного сустава после операции на коленном суставе.

Позднее Y. Okuno и соавт. [34] провели еще одно крупное исследование. Оно включало 72 пациента (95 коленных суставов) с ОА по шкале Kellgren-Lawrence (KL) 1-3-й степени и сохраня-

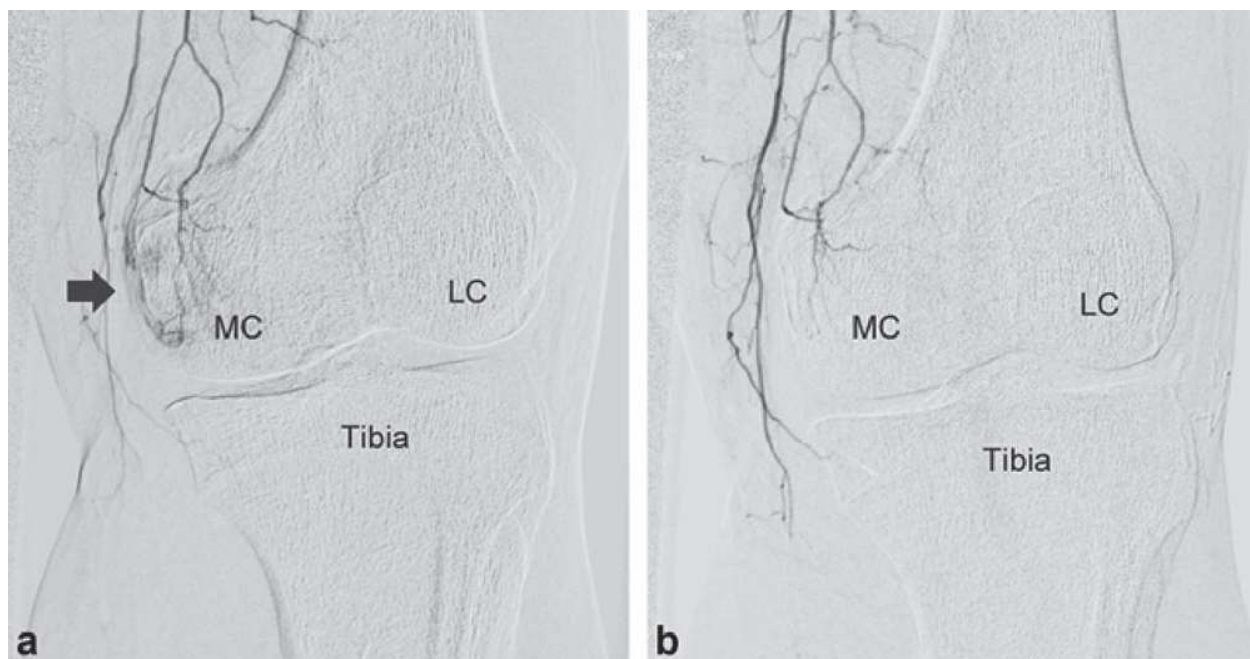


Рис. 1. Ангиографические результаты до и после транскатетерной артериальной микроэмболизации у 69-летнего пациента. а – Суперселективная ангиография от нисходящей коленной артерии перед эмболизацией показывает anomальные новообразования (стрелка) рядом с медиальным мыщелком (MC) (LC – латеральный мыщелок); б – постэмболизационная ангиография показывает устранение гипervasкуляризации.

ющейся умеренной и сильной болью, устойчивой к консервативному лечению. Транскатетерную артериальную эмболизацию проводили в период с июля 2012 г. по март 2016 г. Клинические результаты оценивались через 1, 4 и 6 мес, а затем каждые 6 мес в течение 4 лет.

Были отобраны пациенты по критериям включения: местная болезненность вокруг колена, возраст пациента 40–80 лет, 3 мес или более консервативной терапии (включая пероральные нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные опиоидные средства, физиотерапия, растяжение, укрепление мышц или внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты) и постоянная умеренная или сильная боль в коленном суставе (оценка по визуальной аналоговой шкале (VAS) > 50 мм).

Критериями исключения были: местная инфекция, злокачественные новообразования, прогрессирующий атеросклероз, ревматоидный артрит и операция на колене в анамнезе.

Выполнялось МРТ в начале исследования и через 2 года после эмболизации. Оценка МРТ проводилась по протоколу WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score). Данный протокол позволяет выявлять рентгенонегативные поражения мягких тканей, что необходимо для выявления нулевой рентгенологической стадии остеоартрита.

По результатам исследования во всех случаях была выявлена anomальная неоваскуляризация.

Распределение зон местной болезненности (с указанием наличия воспаления) оценивали во всех случаях сразу перед транскатетерной артериальной эмболизацией и подразделяли на 8 областей для определения ключевых артерий для лечения.

Процедура выполнялась под местной анестезией, чрескожный артериальный доступ был получен под УЗИ-контролем, выполнялась цифровая контрастная ангиография с введением 3–5 мл йодированной контрастной среды.

Anomальные сосуды проявлялись как размытое облако с усиленным рисунком в фазе нагнетания контраста, часто в сочетании с выраженным венозным дренажем. После того как anomальные сосуды были идентифицированы, вводился эмболический материал. Конечной точкой эмболизации было подавление или уменьшение заполнения (и соответственно кровотока) в anomальных сосудах, видимое на ангиографии (рис. 1).

В настоящем исследовании anomальные неоваскуляризации были замечены на ангиографии у всех пациентов; эти сосуды были расположены в основном в периартикулярных мягких тканях (синовиальной оболочке, инфрапателлярной жировой складке, надкостнице и суставной капсуле) и часто наблюдались в месте, соответствующем локальной болезненности.

Авторы пришли к выводу, что распространенность сосудистых изменений при ОА коленного сустава легкой и средней степени доволь-

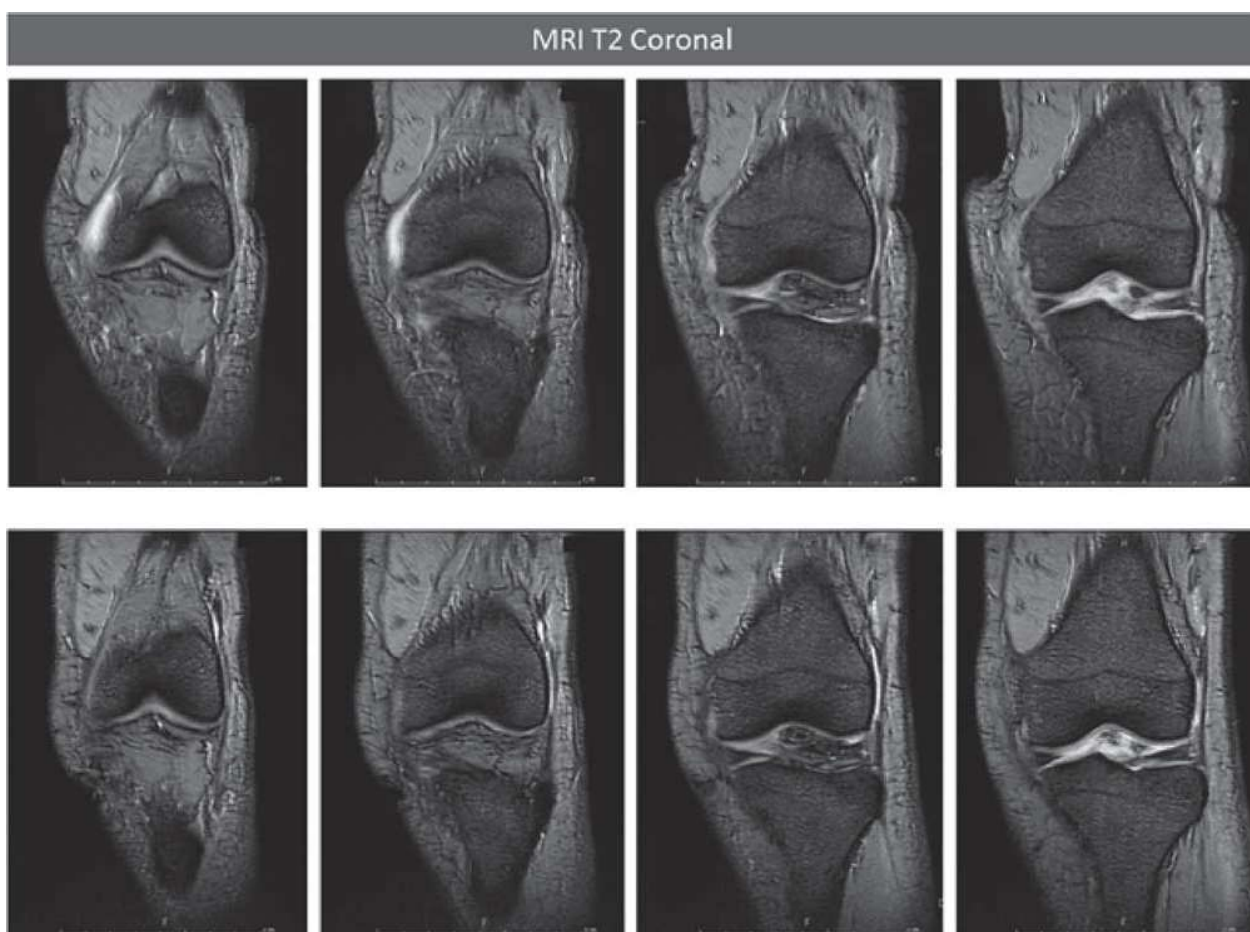


Рис. 2. МРТ на исходном уровне (верхний ряд) и через 2 года после суперселективной транскатетерной артериальной эмболизации (нижний ряд). Coronal T2 MR-изображения демонстрируют выпот в суставах на исходном уровне и снижение выпота в суставах, а также отсутствие некроза костного мозга или других аномалий через 2 года после эмболизации.

но высока и что боль при ОА и локальная болезненность могут быть связаны с аномальным неоангиогенезом. На изображениях МРТ через 2 года наблюдалось уменьшение признаков синовита, которое поддерживает гипотезу, что аномальный неоангиогенез является важным фактором воспаления (и, следовательно, боли) и что транскатетерная артериальная эмболизация может уменьшить воспаление, перекрыв новообразованные сосуды (рис. 2).

Не выявлено серьезных побочных эффектов, связанных с процедурой эмболизации. Показатели индекса боли при ОА WOMAC значительно снизились через 1, 4, 6, 12 и 24 мес после лечения по отношению к исходному. Совокупные клинические показатели успеха через 6 мес и 3 года после эмболизации составили 86,3 и 79,8% соответственно. Показатели WORMS через 2 года после эмболизации в 35 коленных суставах показали значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем.

Ожирение - один из главных факторов риска развития ОА коленного сустава [35]. В дан-

ном исследовании количество пациентов с высоким индексом массы тела ($> 30 \text{ кг/м}^2$) было низким (8 из 72; 11%) в связи с тем, что пациенты, зарегистрированные в этом исследовании, были азиатской этнической группы с низкой частотой ожирения в популяции.

Никаких серьезных осложнений после выполнения процедуры не выявлено. Отмечались лишь некоторые проявления, такие как подкожные кровоизлияния в месте пункции и временное изменение цвета кожи больного колена, которые разрешались самостоятельно без дополнительного лечения.

Данных, указывающих на наличие остеонекроза или других проявлений, свидетельствующих о выраженном прогрессировании дегенеративных изменений, не получено за весь период наблюдения.

Заключение

Описание отдельных клинических случаев и проведенный анализ доклинических исследований дают основания предполагать, что участву-

ющие в исследовании и страдающие ОА коленных суставов пациенты получили терапевтическую пользу от суперселективной эмболизации подколенных артерий.

В то же время следует отметить, что у пациентов, с наличием более тяжелых дегенеративных изменений в коленном суставе (т.е. класс 3 KL) частота клинического успеха к 6 мес после транскатетерной артериальной эмболизации была ниже, чем у пациентов с умеренными изменениями (т.е. KL класс 1–2). ОА коленного сустава – возрастная болезнь без возможности спонтанной регрессии, в связи с этим можно ожидать, что структурные и воспалительные изменения продолжают прогрессировать и боль может рецидивировать, особенно у пациентов с выраженными дегенеративными изменениями. Несмотря на то, что с помощью эмболизации нельзя вылечить ОА коленного сустава полностью, этот метод позволяет и облегчить боль, уменьшить частоту использования фармакологических болеутоляющих и инъекционных форм, а также улучшить качество жизни пациентов.

Суперселективная транскатетерная артериальная эмболизация – безопасная минимально инвазивная методика, которая значительно улучшает функцию сустава и значительно уменьшает выраженность болевого синдрома у пациентов с легкой и умеренной стадией ОА коленного сустава, устойчивого к консервативному лечению.

Литература

1. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2013; 21:1145–1153. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018
2. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis. *Arthritis. Rheum*. 2004; 51: 326–331. DOI: 10.1002/art.20390
3. Ayis S, Dieppe P. The natural history of disability and its determinants in adults with lower limb musculoskeletal pain. *J. Rheumatol*. 2009; 36(3): 583–91. DOI:10.3899/jrheum.080455.
4. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D. et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2011; 7(1): 33–42. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.196.
5. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis. Rheum*. 2012; 64(6): 1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
6. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2011; 23(5): 471–478. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
7. Schianchi PM, Sluijter ME, Balogh SE. The treatment of joint pain with intra-articular pulsed radiofrequency. *Anesth. Pain Med*. 2013; 3(2): 250–255. DOI: 10.5812/aapm.10259.
8. Ashraf S, Mapp PI, Walsh DA. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis. & Rheum*. 2011 ; 63(9): 2700–2710. DOI: 10.1002/art.30422.
9. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 7–16. DOI: 10.1093/rheumatology/keh344.
10. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1346–1348. DOI: 10.1002/art.21015.
11. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15:743–751. DOI: 10.1016/j.joca.2007.01.020
12. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI. et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 523–529. DOI:10.1136/ard.2010.137844.
13. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S. et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2007; 66: 1423–1428. DOI:10.1136/ard.2006.063354.
14. Mapp PI, Avery PS, McWilliams DF. et al. Angiogenesis in two animal models of osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2008; 16: 61–69. DOI: 10.1016/j.joca.2007.05.017.
15. Roemer FW, Jarraya M, Kwok CK et al. Brief report: symmetry of radiographic and MRI-detected structural joint damage in persons with knee pain—the Joints on Glucosamine (JOG) Study. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2015; 23: 1343–1347. DOI:10.1016/j.joca.2015.02.169.
16. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett*. 2013; 328 (1): 18–26. DOI:10.1016/j.canlet.2012.08.018.
17. Shukunami C, Oshima Y, Hiraki Y. Chondromodulin-I and tenomodulin: a new class of tissue-specific angiogenesis inhibitors found in hypovascular connective tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 333: 299–307. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.05.133.
18. Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Takahashi K, et al. Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2002; 10: 180–187. DOI: 10.1053/joca.2001.0505.
19. Zoricic S, Maric I, Bobinac D, Vukicevic S. Expression of bone morphogenetic proteins and cartilage-derived morphogenetic proteins during osteophyte formation in humans. *J. Anat*. 2003; 202 (3): 269–277.
20. Van Lent PL, Blom AB, van der Kraan P et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation. *Arthritis. Rheum*. 2004; 50: 103–111. DOI: 10.1002/art.11422.
21. Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage. How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? *Osteoarthritis. Cartilage*. 2008; 16: 279–286. DOI: 10.1016/j.joca.2007.09.003.
22. Enomoto H, Inoki I, Komiya K et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am. J. Pathol*. 2003; 162: 171–181.
23. Pufe T, Kurz B, Petersen W, et al. The influence of biomechanical parameters Anat 2005; 187 (5–6): 461–472. 37 Pufe T, Lemke A, Kurz B et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am. J. Pathol*. 2004; 164: 185–192.
24. Pfander D, Cramer T, Swoboda B. Hypoxia and HIF-1alpha in osteoarthritis. *Int. Orthop*. 2005; 29: 6–9. DOI: 10.1007/s00264-004-0618-2.
25. Murata M, Yudoh K, Nakamura H et al. Distinct signaling pathways are involved in hypoxia- and IL-1-induced VEGF expression in human articular chondrocytes. *J. Orthop. Res*. 2006; 24: 1544–1554.
26. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem. Cell. Biol*. 2005; 123: 275–281. DOI:10.1007/s00418-005-0773-6.
27. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med*. 2003; 9: 653–660. DOI:10.1038/nm0603-653.

28. Polverini PJ. Angiogenesis in health and disease: insights into basic mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Dent. Educ.* 2002; 66: 962–975.
29. Horner A, Bord S, Kelsall AW et al. Tie2 ligands angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are coexpressed with vascular endothelial cell growth factor in growing human bone. *Bone.* 2001; 28: 65–71.
30. Kasama T, Isozaki T, Odai T et al. Expression of angiopoietin-1 in osteoblasts and its inhibition by tumor necrosis factor- α and interferon- γ . *Transl. Res.* 2007; 149: 265–273. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00254.x.
31. Scott BB, Zaratin PF, Gilmartin AG et al. TNF- α modulates angiopoietin-1 expression in rheumatoid synovial fibroblasts via the NF- κ B signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 328: 409–414.
2. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat. Med.* 2006; 12:235–239 DOI: 10.1038/nm1351.
33. Guevara CJ1, Lee KA, Barrack R, Darcy MD. Technically Successful Geniculate Artery Embolization Does Not Equate Clinical Success for Treatment of Recurrent Knee Hemarthrosis after Knee Surgery. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27(3): 383–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.056.
34. Okuno Y., Korchi AM, Shinjo T, Kato S., Kaneko T.. Midterm Clinical Outcomes and MR Imaging Changes after Transcatheter Arterial Embolization as a Treatment for Mild to Moderate Radiographic Knee Osteoarthritis Resistant to Conservative Treatment. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28(7): 995–1002. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.02.033.
35. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas.* 2016; 89: 22–28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006.

Для корреспонденции/Corresponding author
Антипов Виталий Алексеевич/ Antipov Vitali
doc.antipov@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует