ЭНДОТЕЛИНОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ТРИГГЕР ДЕГЕНЕРАЦИИ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ ОСТЕОАРТРИТЕ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ: ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА

УДК: 616.728.2-002-02:616.98:578.834.1

Киямов Азизбек Уткирович

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 оставила после себя популяционный след в виде стойких коморбидных осложнений, среди которых особое место занимает прогрессирующий постковидный коксартроз (остеоартрит тазобедренного сустава). Традиционный взгляд на остеоартрит как на изолированное поражение хряща сменяется пониманием критической роли субхондральной кости (СХК) и её микроваскулатуры в инициации заболевания.

Цель работы. Обосновать патогенетическую роль эндотелиновой дисфункции в дегенерации субхондральной кости при постковидном остеоартрите тазобедренного сустава и оценить терапевтический потенциал антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ).

Основные положения. Перенесённая инфекция SARS-CoV-2 вызывает стойкий эндотелиит и гиперпродукцию эндотелина-1 (ЕТ-1). В СХК это приводит к вазоконстрикции, микротромбозам, ишемии и гипоксии. Активация рецепторов ЕТ-А на остеобластах и остеокластах нарушает процессы костного ремоделирования, индуцируя остеосклероз и микропереломы трабекул, что вторично разрушает суставной хрящ.

Выводы. Эндотелиновая дисфункция является первичным триггером постковидной дегенерации СХК. Применение антагонистов рецепторов

эндотелина (например, бозентана, мацитентана) представляет собой перспективную хондро- и остеопротективную стратегию, требующую клинических испытаний.

Ключевые слова: постковидный остеоартрит, коксартроз, субхондральная кость, эндотелин-1, эндотелиновая дисфункция, антагонисты рецепторов эндотелина, SARS-CoV-2.

Введение

Постковидный синдром (Long-COVID) характеризуется полиорганными поражениями, среди которых манифестация и быстрое прогрессирование остеоартрита (ОА) крупных суставов, в частности тазобедренного (коксартроза), стали серьезным вызовом для ортопедии и ревматологии. Пациенты, перенесшие COVID-19, часто демонстрируют атипично быстрое разрушение суставных поверхностей, резистентное к стандартной терапии НПВП и хондропротекторами.

Современная парадигма рассматривает ОА не как «износ» хряща, а как заболевание всего сустава как органа, где **субхондральная кость (СХК)** играет ведущую роль. Хрящ лишен сосудов и на 50% питается за счет диффузии из подлежащей СХК, которая пронизана густой сетью микрокапилляров. SARS-CoV-2 обладает выраженным эндотелиотропизмом (через рецепторы ACE2), вызывая системный эндотелиит. Центральным медиатором повреждения сосудов выступает **эндотелин-1 (ET-1)** — мощный вазоконстриктор и провоспалительный пептид.

Данная статья посвящена анализу механизмов, посредством которых эндотелиновая дисфункция, индуцированная COVID-19, запускает дегенерацию субхондральной кости, и обоснованию применения антагонистов рецепторов эндотелина в качестве патогенетической терапии.

Патогенетические механизмы: от SARS-CoV-2 к дегенерации СХК

1. Эндотелиит и гиперпродукция Эндотелина-1

При остром и отсроченном течении COVID-19 вирусные частицы и цитокиновый шторм (IL-1β, IL-6, TNF-α) вызывают стойкое повреждение эндотелиоцитов. Поврежденный эндотелий переключается с продукции оксида азота (NO) на избыточный синтез ET-1.

2. Ишемия субхондральной кости и микротромбозы

Гиперпродукция ET-1 через рецепторы типа A (ET_A), расположенные на гладкомышечных клетках сосудов СХК, вызывает:

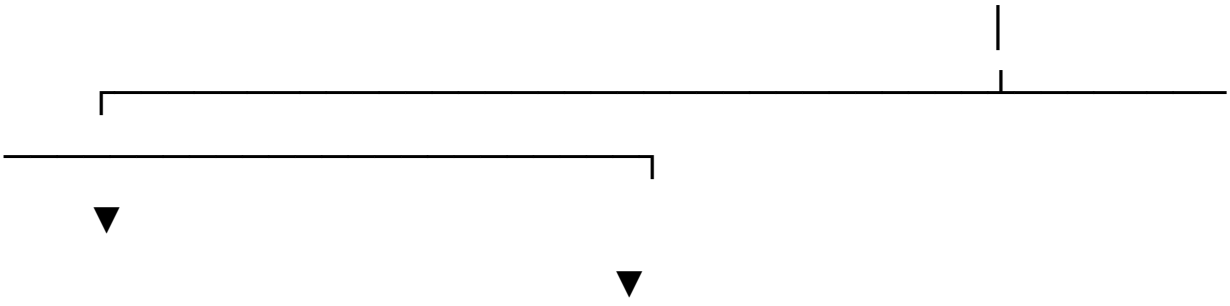
- Длительную, стойкую вазоконстрикцию микроциркуляторного русла.
- Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), что в сочетании с индуцированным COVID-19 протромботическим статусом ведет к микротромбозам синусоидов СХК.

Результатом становится локальная ишемия, внутрикостная гипертензия и венозный стаз.

3. Нарушение костного ремоделирования

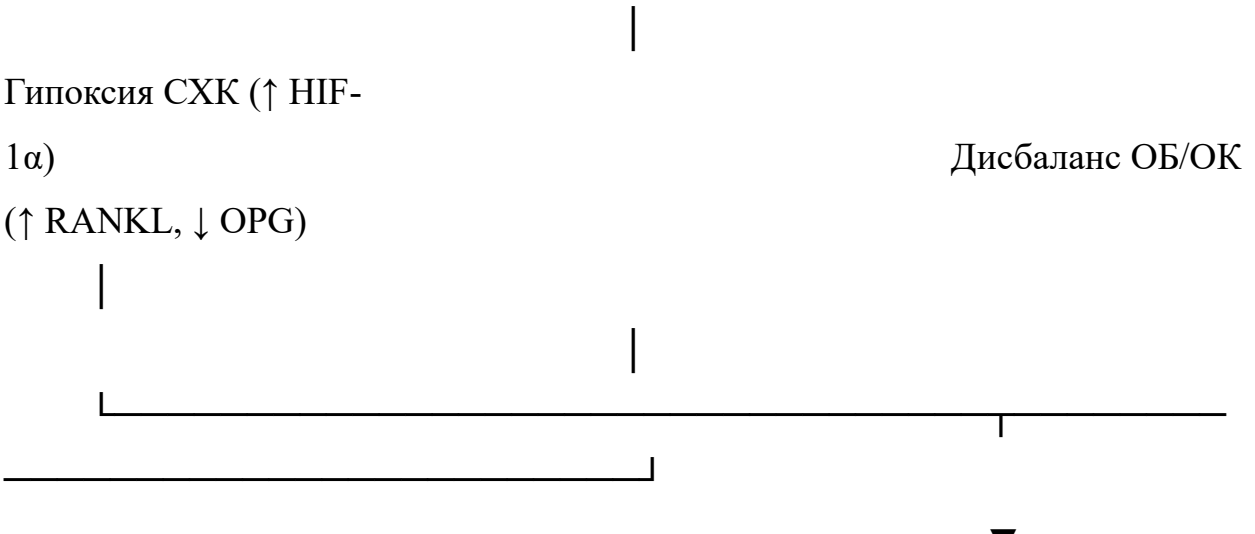
Субхондральная кость постоянно адаптируется к механической нагрузке за счет баланса остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК). Повышенный уровень ET-1 грубо нарушает этот гомеостаз:

[SARS-CoV-2 / Цитокины] ➔ Эндотелиит ➔Повышение ET-1



Вазоконстрикция и микротромбозы

Прямая активация рецепторов ET_A



- **Гипоксия:** В условиях гипоксии активируется фактор $HIF-1\alpha$, который стимулирует аберрантный (неправильный) ангиогенез и заставляет остеобласты секретировать неполноценный коллаген I типа.
- **Дисбаланс RANKL/OPG:** ЕТ-1 напрямую стимулирует остеобласты к выработке RANKL, что активирует остеокласты. В то же время, последующая фаза характеризуется компенсаторным, но хаотичным остеогенезом. Вместо упругой трабекулярной структуры формируется жесткий, склерозированный матрикс (остеосклероз СХК).

4. Биомеханический коллапс сустава

Склерозированная, но при этом хрупкая (из-за микронекрозов) субхондральная кость теряет свои амортизационные свойства. Механическая нагрузка при ходьбе перестает гаситься костью и напрямую передается на

суставной хрящ. Хрящ подвергается механическому сдвигу, истончается и гибнет (апоптоз хондроцитов), что завершает картину тяжелого коксартроза.

Потенциал антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ)

Современная терапия постковидного коксартроза ограничена симптоматическими средствами. Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), традиционно применяемые при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и системной склеродермии, обладают терапевтическим профилем, способным прервать описанный каскад.

Фармакологические эффекты АРЭ в субхондральной кости:

1. **Вазодилатация и реперфузия:** Блокада ET_A-рецепторов устраняет ангиоспазм, снижает внутрикостное давление и восстанавливает перфузию СХК, устраняя гипоксический стимул.
2. **Противовоспалительный эффект:** АРЭ снижают локальную экспрессию IL-6 и TNF-α, уменьшая выраженность сопутствующего синовита.
3. **Нормализация костной резорбции:** Блокируя влияние ET-1 на остеобласты, АРЭ восстанавливают нормальное соотношение RANKL/OPG, предотвращая как субхондральный остеолиз, так и патологический склероз.

Препарат	**Механизм действия**	**Преимущества при постковидном ОА**
Бозентан	Двойной антагонист (ET_A /ET_B)	Мощный системный антифибротический и вазодилатирующий эффект.
Мацитентан	Двойной антагонист с высокой тканевой проницаемостью	Обладает улучшенным проникновением в плотные ткани (включая СХК), длительно блокирует рецепторы.

Амбризентан	Селективный антагонист ET_A	Не блокирует ET_B-рецепторы (отвечающие за клиренс ЕТ-1 и выработку NO), минимальный риск гепатотоксичности.

Обсуждение и перспективы

Гипотеза об эндотелий-ассоциированном повреждении костной ткани открывает принципиально новые горизонты. В отличие от первичного (возрастного) ОА, постковидный ОА имеет выраженный сосудистый компонент. Своевременное назначение АРЭ (в терапевтическом окне до развития тотального некроза СХК и хряща) может предотвратить инвалидизацию пациентов и снизить потребность в тотальном эндопротезировании тазобедренных суставов.

Тем не менее, применение АРЭ в ревматологической и ортопедической практике сдерживается необходимостью жесткого контроля функции печени (для неселективных АРЭ) и высокой стоимостью препаратов. Необходимы пилотные рандомизированные клинические исследования (РКИ) для оценки эффективности малых доз селективных Антагонистов ET_A-рецепторов у пациентов с ранними стадиями постковидного коксартроза, верифицированного по данным МРТ (поиск отека костного мозга как маркера эндотелиопатии).

Заключение

Эндотелиновая дисфункция, индуцированная SARS-CoV-2, выступает в роли первичного триггера (двойного удара: ишемического и метаболического) дегенерации субхондральной кости, что неизбежно ведет к быстропрогрессирующему разрушению тазобедренного сустава. Таргетная терапия, направленная на блокаду рецепторов эндотелина-1, представляет собой патогенетически обоснованную стратегию, способную не просто

купировать симптомы, а модифицировать течение постковидного остеоартрита.

Литература

1. *Gupta A., et al.* Long-COVID-19 syndrome: a comprehensive review of organ-specific manifestations. // Nature Medicine. — 2021.
2. *Masi L., et al.* The role of subchondral bone in pathogenesis of osteoarthritis. // Frontiers in Endocrinology. — 2022.
3. *Varga Z., et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. // The Lancet. — 2020.
4. *McNearney T., et al.* Elevated endothelin-1 levels in patients with severe osteoarthritis. // Arthritis & Rheumatism. — 2018.