

Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости

А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Петрикеева, И.И. Кузьмин, А.А. Корабцов

ГБОУ ВПО
«Владивостокский
государственный
медицинский
университет»
Министерства
здравоохранения
России

State Budgetary
Educational Institution of
Higher Professional
Education «State
Medical University of the
city of Vladivostok», the
Ministry of Healthcare of
Russia

Контакты: Кабалык
Максим
Александрович
maxi_maxim@mail.ru

Contact: Kabalyk
Maksim Alexandrovich
maxi_maxim@mail.ru

Поступила 16.04.12

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной патологией в ревматологической практике. Среди всех теорий патогенеза этого заболевания особое положение занимает концепция отложения кальцийсодержащих кристаллов в суставном хряще и параартикулярных тканях.

Цель — изучение феномена микрокристаллизации суставного хряща у больных ОА и с асептическим некрозом головки бедренной кости (АНГБК) с помощью рентгеновского структурного анализа.

Материал и методы. В исследование были включены 80 человек, которым проводилось тотальное эндопротезирование по поводу коксартроза или АНГБК. В качестве контроля набрана группа из 20 пациентов с тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава по поводу переломов шейки бедренной кости. Исследование на наличие кристаллов проводили с помощью рентгеновского дифрактометра, растрового электронного микроскопа. **Результаты.** Феномен минерализации хряща встречается в 92% случаев у больных ОА поздних стадий и у всех больных с АНГБК. Анализ показал преобладающее значение кристаллов основного фосфата кальция. Рентгеновская дифракция может быть использована в практических и научных целях.

Ключевые слова: остеоартроз, хондрокальциноз, асептический некроз головки бедренной кости, пирофосфат кальция, основной фосфат кальция, микрокристаллические артропатии.

CARTILLAGE MICROCRYSTALLIZATION PHENOMENON IN COXARTHROSIS AND AVASCULAR NECROSIS OF FEMORAL HEAD A.I. Dubikov, M.A. Kabalyk, T.Yu. Petrikeeva, I.I. Kuzmin, A.A. Korabstov

Osteoarthritis (OA) is the most prevalent pathology in routine rheumatologic practice. The concept of calcium-containing crystals deposition within articular cartilage and paraarticular tissues remains the centerpiece among existing theories on the pathogenesis of OA.

Objective — radiographic structural analysis of articular cartilage microcrystallization phenomenon in patients with OA and avascular necrosis of femoral head (ANFH).

Material and methods. Overall 80 patients after total hip replacement procedure due to coxarthrosis or ANFH were enrolled into this study. The control group included 20 patients with total hip arthroplasty for femoral neck fractures. X-ray diffractometer and scanning electron microscope were used to detect crystal deposition.

Results. Cartilage mineralization was observed in 92% of patients with advanced OA and in 100% of ANFH patients. The analysis revealed predominance of calcium phosphate monobasic crystals. X-ray diffraction can be used for practical and investigational purposes.

Key words: osteoarthritis, chondrocalcinosis, avascular necrosis of the femoral head, calcium pyrophosphate, calcium phosphate monobasic, microcrystalline arthropathies.

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной патологией в ревматологической практике, приводящей в конечном итоге к хронической боли, ограничению подвижности суставов и инвалидности. По данным ВОЗ, заболеваемость ОА составляет 8,2 на 100 тыс. населения. ОА страдает 20% населения земного шара [1], и этот показатель, как ожидается, возрастет в связи с увеличением числа лиц, страдающих ожирением, и старением населения в свете глобальной демографической обстановки [2].

Среди всех теорий патогенеза ОА особое положение занимает концепция отложения кальцийсодержащих кристаллов в суставном хряще и параартикулярных тканях. При этом обнаруживают два типа кристаллов: кальция дигидрат пирофосфат (пирофосфат кальция, ПФК) и основные фосфаты кальция (ОФК), в том числе гидроксиапатит (ГА), три- и октакальциевые фосфаты [1–9]. Этот феномен называют «микрокристаллическим стрессом» [10]. Последняя концепция отличается от предложенных ранее и широко известных ме-

ханической, окислительной и цитокиновой теорий патогенеза ОА.

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) — дегенеративное заболевание, поражающее лиц на третьем, четвертом и пятом десятилетиях жизни и приводящее в течение 2–3 лет к инвалидности [11]. Исследования показывают сочетание этого заболевания с отложением кристаллов кальция [12]. Однако этиологическая взаимосвязь и прогностическая значимость микрокристаллических депозитов при АНГБК убедительно не доказаны.

Целью настоящего исследования явилось изучение феномена микрокристаллизации суставного хряща у больных ОА и с АНГБК с помощью рентгеновского структурного анализа.

Материал и методы

В исследование было включено 80 человек (48 женщин и 32 мужчины), которым проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1» (г. Владивосток) с декабря 2010 г. по декабрь 2011 г. по поводу кокс-

артроза или АНГБК (см. таблицу). Диагноз ОА основывался на национальных клинических рекомендациях [13] с использованием классификационных критериев [14]. Рентгенологическую оценку стадии ОА проводили в соответствии с критериями J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [15]. Рентгенограммы всех пациентов были проанализированы на наличие хондрокальциноза и параартикулярной минерализации. Клиническую и функциональную оценку суставного синдрома проводили с использованием индекса NHS (Harris Hip Score) [16] и по визуальной аналоговой шкале боли [17] для каждого из 80 пациентов. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями, ревматоидным артритом, онкологическими заболеваниями, гемохроматозом, хронической почечной недостаточностью.

В качестве контроля набрана группа из 20 пациентов (8 женщин и 12 мужчин) которым проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу переломов шейки бедренной кости (см. таблицу). Пациенты не имели клинических признаков ОА и не принимали лекарств, влияющих на метаболизм костной ткани.

Исследовательский протокол был одобрен локальным этическим комитетом, информированное согласие было получено у всех участников исследования.

Головки бедренных костей были получены в процессе операции (д. м. н. И.И. Кузьмин). Суставной хрящ поверхностно отделяли с использованием скальпеля однократного применения, после чего производилось высушивание хряща в струе разогретого воздуха при температуре $65 \pm 10^\circ\text{C}$. Образцы герметично упаковывались и хранились до исследования при -6°C в течение не более 21 дня (в среднем 5 дней). Для исследования методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) с энергодисперсионным рентгеновским спектрометром (ЭРС) образцы хряща дополнительно подвергали вакуумному высушиванию и напылению углерода на поверхность с целью фиксации.

На первом этапе образцы хряща изучались с использованием рентгеновского дифрактометра D8 DISCOVER с GADDS (General Area Detector Sistem) для поточных измерений (Bruker AXS GmbH, Германия). Анализ полученных рентгенограмм проводили в прикладном мультимедийном пакете GADDS. В тех случаях, когда результат анализа было сложно интерпретировать или он был отрицательным, при-

бегали к контрольному анализу с помощью РЭМ с ЭРС. Чаще всего такому анализу подвергались образцы суставного хряща от пациентов с АНГБК и контрольной группы. При этом получали растровые фотографии, которые показывали степень инкрустации хряща микрокристаллами. Растровые изображения и подтверждение результатов проводили на растровом электронном микроскопе JSM 6490 LV с ЭРС INCAx-sight (JEOL, Япония) [13]. Исследования проводили в лаборатории рентгеновских методов анализа Института геологии Дальневосточного отделения РАН (заведующий лабораторией — к. г.-м. н. А.А. Корабцов).

Данные количественных показателей представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. Для статистической обработки результатов использовали тест Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Достоверительные интервалы рассчитывали с вероятностью 95%.

Результаты

Изучение суставного хряща показало, что при ОА III стадии кристаллы ГА выявляются в 65,8% случаев, ПФК — лишь в 8%. Общая частота встречаемости кристаллов при III стадии ОА составила 76,3%. У больных ОА IV стадии общая частота обнаружения кристаллов составила 94,4%, при этом ГА встречался чаще, чем в группе с III стадией, — в 77% случаев. В группе пациентов с АНГБК кристаллы обнаруживали со 100% частотой, при этом подавляющее большинство составляли кристаллы ГА — 83,4% (рис. 1).

Частота встречаемости смешанных депозитов различалась у пациентов с III и IV стадиями ОА: при III стадии ассоциации кристаллов обнаруживались в 10,5% случаев, тогда как при IV стадии подобные ассоциации обнаруживали в 44,4% наблюдений ($p < 0,05$). У пациентов с АНГБК мы находили микрокристаллические конгломераты в 79,2% случаев ($p < 0,05$). Частота обнаружения микрокристаллических монодепозитов и поликристаллических депозитов увеличивалась по мере прогрессирования патологического процесса ($p < 0,05$). Выявлена средней силы прямая связь между минерализацией хряща и возрастом пациентов ($r = 0,492$; $p < 0,05$). Вместе с тем не наблюдалось никакой статистически значимой корреляции между полом пациентов и частотой обнаружения монодепозитов ($r = 0,232$; $p = 0,081$) и конгломератов ($r = 0,302$; $p = 0,070$) микрокристаллов.

Любопытные результаты показало исследование суставного хряща пациентов контрольной группы, у 1/4 из которых выявлены кристаллы ГА, тогда как другие кристаллы или их смеси не обнаружены. Средний возраст таких больных составил $56,23 \pm 1,09$ года.

Среднее значение индекса NHS составило $52,76 \pm 1,98$, а уровень боли по ВАШ — $8,75 \pm 0,75$ см. При этом статистически значимых различий между группами больных ОА и с АНГБК не было. Вместе с тем отмечена прямая корреляционная связь между индексом NHS у больных ОА и с АНГБК и частотой обнаружения смешанных депозитов ($r = 0,672$; $p < 0,05$).

Нам удалось выявить два типа минерализации: очаговую и диффузную (рис. 2, 3). В обоих случаях имели место отложения как одного типа кристаллов, так и ассоциации. Обнаруженные микрокристаллические образования подвергали ЭРС с последующим программным анализом рентгеновского спектра. При этом статистически значимых различий воспроизведения результатов в сравнении с рентгеновской дифракцией обнаружено не было.

Клиническая характеристика больных

Число пациентов (всего), n	80
Мужчин/женщин, n	28/52
Средний возраст, годы, $M \pm \delta$	$69,2 \pm 8,1$ (54–86)
ОА/АНГБК, n	56/24
ОА: левый/правый тазобедренный сустав, n	32/24
Стадия по J.H. Kellgren и J.S. Lawrence, n:	
III	38
IV	18
АНГБК: левосторонний/правосторонний, n	16/8
ВАШ, см	$8,75 \pm 0,75$
NHS, баллы, $M \pm \delta$	$52,76 \pm 1,98$
Контрольная группа (всего), n	20
Мужчин/женщин, n	8/12
Средний возраст контрольной группы, годы, $M \pm \delta$	$52,3 \pm 9,3$ (39–58)
Эндопротезирование левого/правого тазобедренного сустава, n	9/11

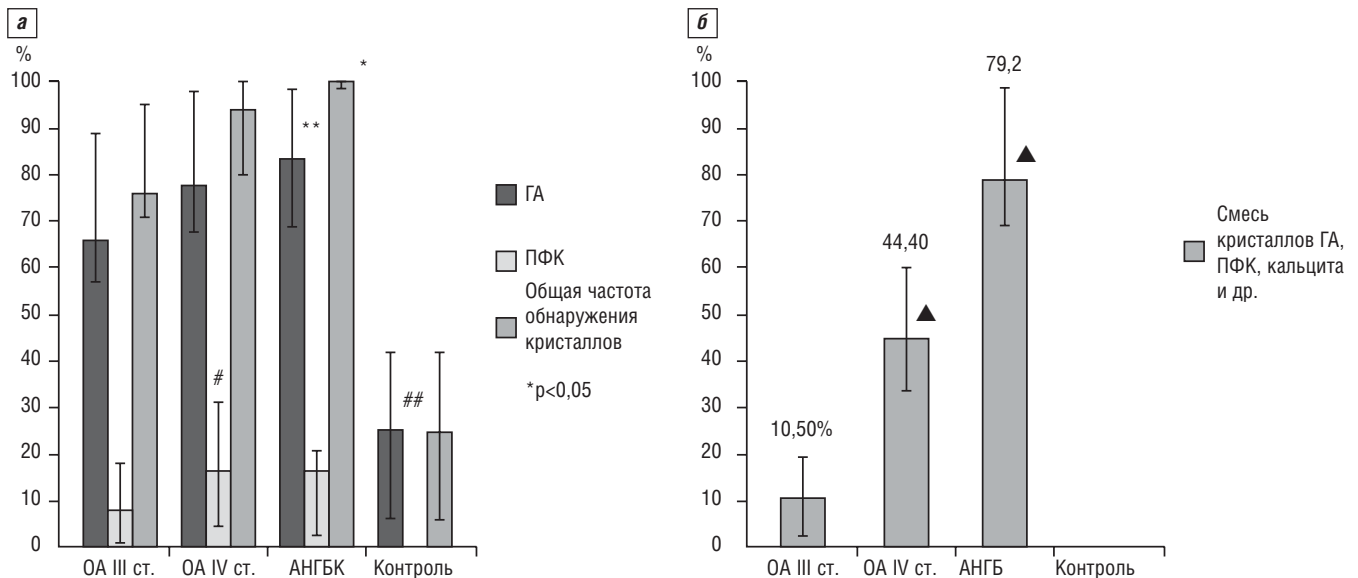


Рис. 1. Частота обнаружения монокристаллов (а) и микрокристаллических смесей (б). * – различия в общей частоте обнаружения микрокристаллов между OA III стадии и АНГБК ($p < 0,05$); ** – различия между частотой обнаружения ГА при OA III стадии и АНГБК ($p < 0,05$); # – различия между частотой обнаружения ПФК при OA IV и III стадий ($p < 0,05$); ## – различия между OA III, IV стадий, АНГБК и контролем ($p < 0,05$); ▲ – $p < 0,05$

Обсуждение

Пониманию взаимосвязи между отложением кальцийсодержащих микрокристаллов, OA и АНГБК препятствует отсутствие доступного, простого и высокочувствительного метода для обнаружения микрокристаллических депозитов в суставном хряще и параартикулярных тканях [18]. Как известно, рутинные рентгенологические методы выявления хондрокальциноза малоэффективны [7]. Ис-

следование синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии в большинстве случаев не позволяет обнаружить кристаллы ОФК ввиду их очень малых размеров [19, 20]. Другие кристаллы, имеющие большую диагностическую ценность, не являются лучепреломляющими или слишком малы, что также не дает возможности исследовать их с помощью этого метода [21]. Гистологические методы обнаружения микрокристаллов не являются спе-

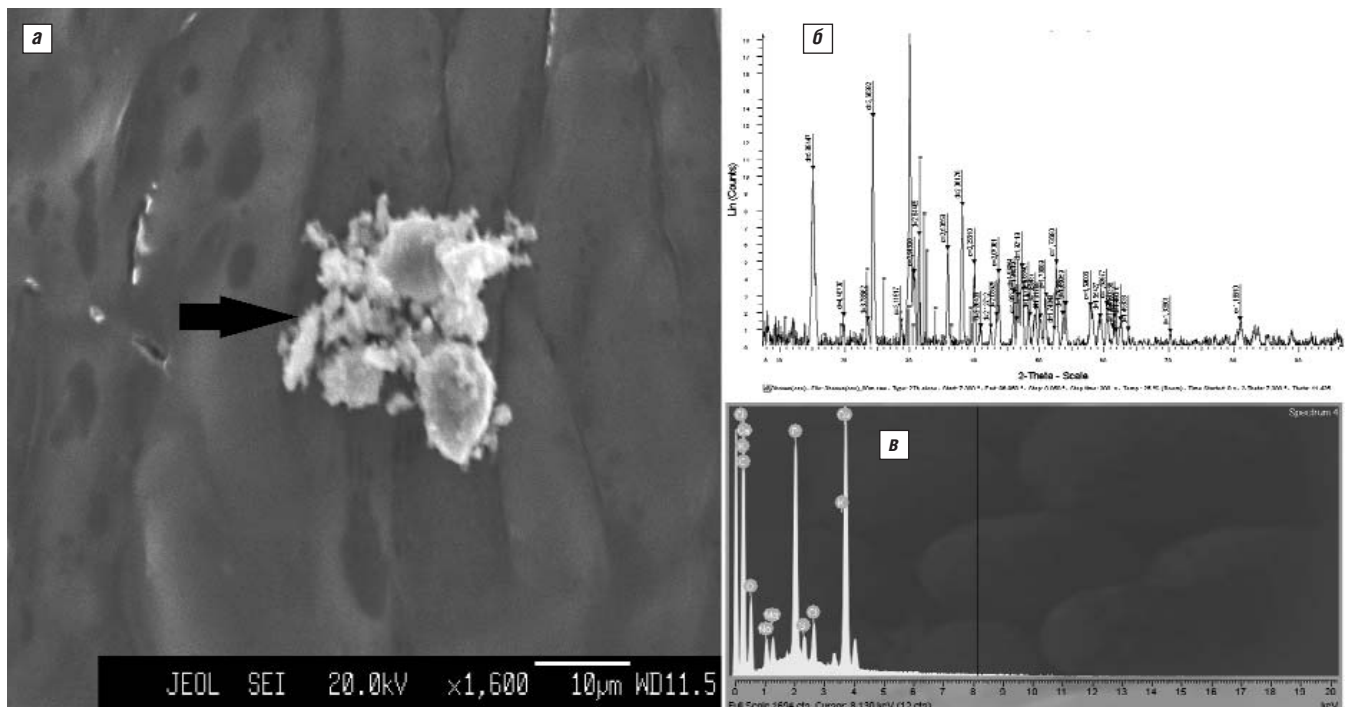


Рис. 2. Одиночный депозит ГА в суставном хряще, полученном от женщины 55 лет с коксартрозом III стадии. а – микрофотография, полученная при анализе методом РЭМ суставного хряща, стрелкой указан микрокристаллический депозит; б – рентгеновский спектр участка хряща с депозитом, полученный методом рентгеновской дифракции; стрелками указаны значимые пики, которые соответствуют кристаллической решетке ГА; в – микроэлементный спектр депозита, полученный методом электронного микроанализа

цифичными, поскольку не позволяют определять тип кристаллов и наличие микроскопических депозитов [5]. Рентгеновский структурный анализ позволяет не только выявить кристаллы, но и верифицировать их тип по специфической геометрии кристаллической решетки и может представлять интерес для идентификации микрокристаллических депозитов в суставном хряще [18, 22], что наглядно демонстрирует настоящее исследование.

Нам не удалось найти признаки хондрокальциноза на предоперационных рентгенограммах ни в одном случае, тогда как М. Fuerst [23] указывает цифры 17,5%. В настоящем исследовании методом РЭМ с ЭРС удалось выявить кальцификацию хряща у 92% больных с III–IV стадией ОА и у 100% больных с АНГБК. Похожие данные были получены в других исследованиях, когда частота обнаружения кристаллических депозитов у больных со II–IV стадиями ОА достигала 100% [22, 23]. В качестве метода изучения хряща авторы использовали контактную цифровую рентгенографию (КЦР) во всех случаях и электронную микроскопию лишь в 25% случаев — когда КЦР не дала положительного результата.

Что касается кальцификации хряща у пациентов с АНГБК, то мы не нашли описания исследований подобного рода.

Помимо монокристаллов нам удалось обнаружить смеси кристаллов, состоящие в основном из кристаллов ГА и ПФК, хотя встречались и другие компоненты, например кальцит. Частота обнаружения таких конгломератов возрастает по мере увеличения степени тяжести заболевания. Установленная нами связь между стадией ОА и частотой обнаружения смешанных кристаллов ранее не описывалась. Другими словами, смешанный характер микрокристаллизации определяет более тяжелое течение ОА и АНГБК, обладая определенной прогностической ценностью.

Отметим, что наличие кристаллов в суставных тканях характерно для микрокристаллических артропатий, представляющих собой группу гетерогенных заболеваний, отличительной чертой которых является отложение микрокристаллов в суставном хряще и околосуставных тканях, сопровождающееся воспалением, дегенерацией хряща, что приводит к полной или частичной утрате подвижности пораженного сустава [19, 24]. Ни ОА, ни АНГБК не включены в данную группу. Выявленное в исследовании увеличение частоты обнаружения кристаллов по мере усиления поражения суставов при ОА и АНГБК дает основания предполагать возможную роль феномена микрокристаллизации хряща в патогенезе этих заболеваний. Некоторые авторы поддерживают эту точку зрения в отношении ОА [22, 25]. Что касается АНГБК, в доступной нам литературе мы не встретили подобного рода исследований и предположений.

Как и в других работах [26], в представленном исследовании отмечалась прямая связь между возрастом и частотой обнаружения микрокристаллических депозитов в суставном хряще больных ОА. Тем не менее мы не склонны считать, в отличие от некоторых исследователей, что основной причиной кальцификации хряща является исключительно возраст, а не патологический процесс [27]. Очевидно, нужны дополнительные исследования, особенно на ранних стадиях ОА, но не в экспериментальных моделях, а у человека.

Нам не удалось выявить каких-либо достоверных половых различий в распространенности депозитов, хотя они наблюдались в других работах [23].

В контрольной группе, сопоставимой по возрасту с основной, были выявлены депозиты кристаллов при отсутствии клинических и рентгенологических признаков коксартроза. В аналогичных работах авторам не удалось выявить признаков кальцификации хряща в контрольных группах,

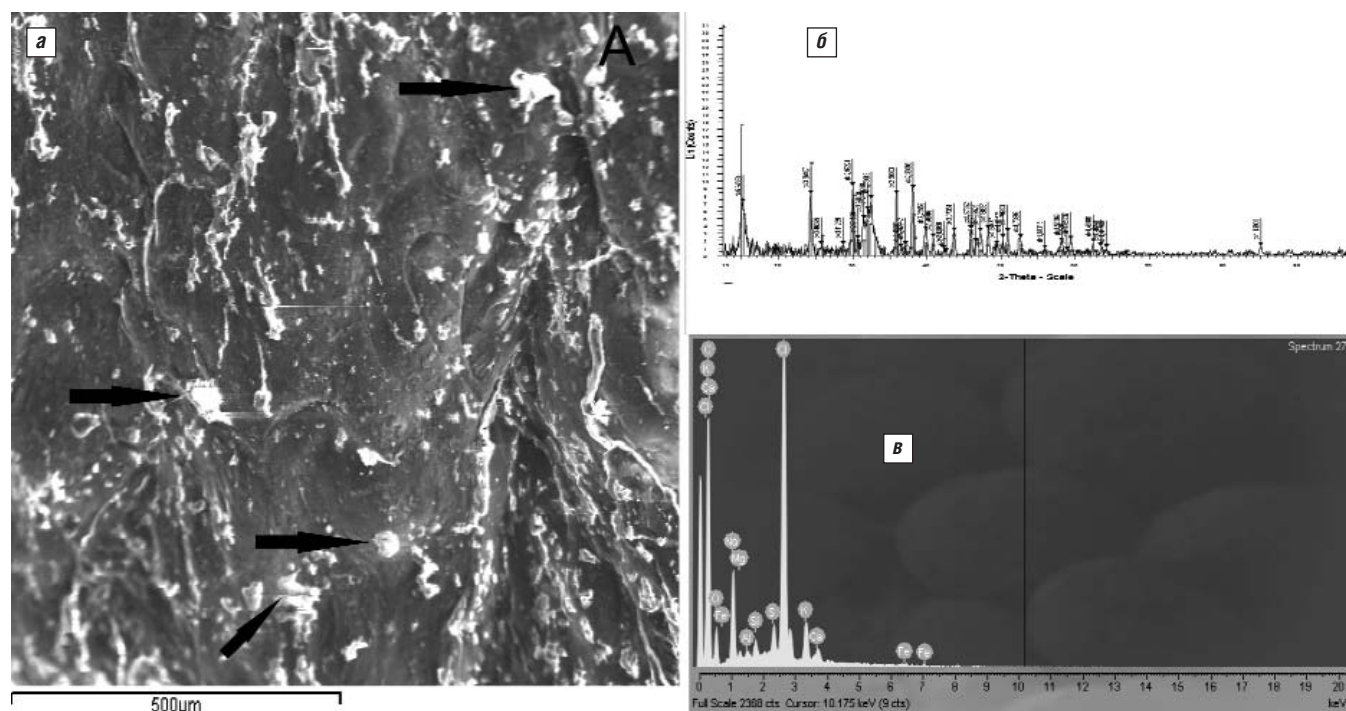


Рис. 3. Множественная (диффузная) кальцификация суставного хряща, полученного от мужчины 58 лет с АНГБК. *а* — микрофотография, полученная при анализе суставного хряща методом РЭМ; стрелками показаны микрокристаллические депозиты; *б* — рентгеновский спектр участка хряща с депозитами, полученный методом рентгеновской дифракции; стрелками указаны значимые пики, которые принадлежат нескольким видам кристаллов: ГА, кальцит, кальция трифосфат; *в* — микроэлементный спектр депозита, полученный методом электронного микроанализа

что, вероятнее всего, связано с более молодым возрастом лиц из контрольной группы [22, 23]. Можно думать, что появление феномена микрокристаллизации хряща у здорового человека — основа для развития в последующем коксартроза или даже его очень ранняя фаза. Не исключено, что тип кристаллов определяет степень патологического влияния на метаболизм хряща. К сожалению, мы не обнаружили подобного рода исследований в литературе [22, 23, 26], что обосновывает необходимость отдельного изучения влияния возраста на процессы минерализации хряща тазобедренного сустава.

Важно отметить, что депонирование кристаллов ОФК может привести к повреждению хряща, воспалению и боли в суставах за счет стимуляции продукции цитокинов синовиальными фибробластами. Так, доказана роль ОФК в индукции образования провоспалительного простагландина Е за счет стимуляции циклооксигеназы, а также выработке интерлейкина 1β синовиальными фибробластами [28]. Некоторые авторы указывают, что хондроциты могут играть активную роль в процессах разрушения хряща и индуцировать кристаллообразование за счет усиления синтеза матричных протеиназ [29, 30] и прямой стимуля-

ции выработки интерлейкина 1β , оксида азота, экспрессии гена *iNOS* [31]. Все эти факты дают основание предполагать, что «цитокиновому» этапу патогенеза ОА может предшествовать ранний этап микрокристаллического стресса.

Выводы

1. Феномен минерализации хряща встречается в 92% случаев у больных ОА поздних стадий и у всех больных с АНГБК.

2. Кристаллографический анализ показал преобладающее значение кристаллов ОФК, а не ПФК, более известного этиологического фактора микрокристаллической артропатии.

3. Полученные данные вызывают необходимость ревизии существующих концепций патогенеза ОА и АНГБК, что в ближайшей перспективе повлияет на диагностические и лечебные стратегии при этих заболеваниях.

4. Рентгеновская дифракция, будучи высокотехнологичной методикой идентификации кристаллов в суставном хряще, может быть использована в практических и научных целях.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;99–110.
- Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:3–25.
- Ryan L.M., McCarthy D.J. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout and articular chondrocalcinosis. In: *Arthritis and allied conditions*. Ed. by W.J. Koopman. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:2103–5.
- Derfus B.A., Kurian J.B., Butler J.J. et al. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002;29(3):570–4.
- Halverson P.B., McCarthy D.J. Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Dis* 1986;45(7):603–5.
- Sokoloff L., Varma A.A. Chondrocalcinosis in surgically resected joints. *Arthr Rheum* 1988;31(6):750–6.
- Abreu M., Johnson K., Chung C.B. et al. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers. *Skeletal Radiol* 2004;33(7):392–8.
- Mitrovic D.R., Stankovic A., Iriarte-Borda O. et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the human knee joint. An autopsy survey. *J Rheumatol* 1988;15(4):633–41.
- Ishikawa K., Masuda I., Ohira T., Yokoyama M. A histological study of calcium pyrophosphate dihydrate crystal-deposition disease. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71(6):875–86.
- Ea H.K., Nguyen C., Bazin D. et al. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: insights into crystal-induced stress. *Arthr Rheum* 2011;63(1):10–8.
- Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review. *Hip Int* 2011;21(4):385–92.
- Watt I., Dieppe P.A. Medial femoral condyle necrosis and chondrocalcinosis — a causal relationship? *Br J Radiol* 1983;56(661):7–11.
- Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;99–110.
- Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthr Rheum* 1991;34:505–14.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494–502.
- Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51(4):737–55.
- Bonica J.J. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(6):368–74.
- Дубиков А.И. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом. *Тихоокеанск мед журн* 2008;4:20–3.
- McCarthy G.M. Crystal deposition diseases: out of sight, out of mind. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:312–3.
- Lumbreras B., Pascual E., Frassetto J. et al. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Ann Rheum Dis* 2005;64:612–5.
- Pascual E., Jovani V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:371–86.
- Fuerst M., Bertrand J., Lammers L. et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(9):2694–703.
- Fuerst M., Niggemeyer O., Lammers L. et al. Articular cartilage mineralization in osteoarthritis of the hip. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009;10:166.
- Whelan B.R., O'Shea F., McCarthy G. Pseudoneuropathic CPPD arthropathy: magnesium matters. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(4):551–2.
- So A., Busso N. Crystal-gazing into the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:688–9.
- Mitsuyama H., Healey R.M., Terkeltaub R.A. et al. Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging than osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(5):559–65.
- Neogi T., Nevitt M., Niu J. et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthr Rheum* 2006;54(6):1822–8.
- Morgan M.P., Whelan L.C., Sallis J.D. et al. Basic calcium phosphate crystal-induced prostaglandin E2 production in human fibroblasts: role of cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2 and interleukin-1 beta. *Arthr Rheum* 2004;50(5):1642–9.
- McCarthy G.M., Mitchel P.G., Struve J.A., Cheung H.S. Basic calcium phosphate crystals cause coordinate induction and secretion of collagenase and stromelysin. *J Cell Physiol* 1992;153:140–6.
- Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А. и др. Роль матричных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанск мед журн* 2011;2(49):9–13.
- Ea H.K., Uzan B., Rey C. et al. Octacalcium phosphate crystals directly stimulate expression of inducible nitric oxide synthase through p38 and JNK mitogen-activated protein kinases in articular chondrocytes. *Arthr Res Ther* 2005;7(5):915–26.