МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

Портянникова Олеся Олеговна

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА, МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ -2, -3, -13 И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Е.Н. Романова

ЧИТА – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
1.1. Современный взгляд на этиологию, эпидемиологию и факторы риска развития остеоартроза…….....……10
1.2. Характеристика семейства матриксных металлопротеиназ……...21
1.3. Роль матриксных металлопротеиназ в субклиническом воспалении при остеоартрозе……...25
1.4. Роль полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 в процессах развития остеоартроза и атеросклеротического поражения сосудов……...27
1.5. Факторы клинической и патогенетической взаимосвязи течения первичного остеоартроза и атеросклероза……...29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
2.1. Общая характеристика обследованных больных…….……..34
2.2.Общее клиническое обследование…….....36
2.3. Исследование концентрации матриксных металлопротеиназ – 3 и – 13 в сыворотке крови ……...…….…….....39
2.4. Молекулярно-генетическое исследование……...……..……40
2.5. Статистическая обработка материала.……..…….....41
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
3.1. Клиническая характеристика больных остеоартрозом…..…….….....44
3.2.Особенности липидного спектра у пациентов с первичным остеоартрозом…….49
3.3.Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом……51
3.4. Содержание в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ – 3 и – 13 у пациентов с первичным остеоартрозом…….……..…….....56
3.5. Особенности распределения генотипов матриксных металлопротеиназ – 2, - 3 и – 13 у пациентов с первичным остеоартрозом……57
3.6. Особенности сывороточных уровней матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в зависимости от распределения генотипов у пациентов с первичным остеоартрозом……....65
3.7. Прогнозирование развития коронарного атеросклероза при первичном остеоартрозе……...68
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ……..……...80
ВЫВОДЫ……..….91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ …….……..……..……92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….....93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….....95

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) наблюдается более чем у 10–20% населения мира, представляет собой возрастное заболевание, однако нередко встречается и в молодом возрасте [37]. В РФ также неуклонно растет заболеваемость ОА. По данным официальной статистики Минздрава России, число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается [53].

Считается, что одну из ведущих ролей в развитии ОА играют матриксные металлопротеиназы (ММП). Активность большинства ММП в тканях незначительна, их выработка в значительной степени контролируется воспалительными цитокинами, факторами роста, гормонами, межклеточным и клеточно - матриксным взаимодействием [25].

Наличие при ОА системного воспаления и выраженных метаболических нарушений обуславливает его участие в развитии так называемых коморбидных, то есть патогенетически сочетанных патологических процессов, прежде всего сердечно-сосудистой патологии. В литературе последних лет все чаще обсуждаются два основных аспекта взаимосвязи сосудистой патологии и ОА: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и хроническое неспецифическое воспаление [52].

Начиная с 1970-х годов, атеросклероз признан одной из важнейших причин летального исхода у лиц с заболеваниями, имеющими воспалительную природу. Особенно это значимо для заболеваний, включающих выраженный аутоиммунный компонент, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, СД [5]. А также при ОА, в развитии которого нет выраженного аутоиммунного компонента.

Несмотря на то, что ОА не является аутоиммунным заболеванием, неспецифический субклинический воспалительный процесс при ОА, протекающий при участии провоспалительных цитокинов и ММП, имеет общие патофизиологические механизмы с атеросклерозом. По мнению ряда исследователей, потенциальные патофизиологические связи ОА и сосудистых заболеваний включают: неспецифическое воспаление; образование конечных

продуктов ускоренного гликозилирования белков — AGE-продуктов; активность ММП [54].

В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии ММП при атеросклеротических повреждениях и их особый вклад в ослабление стенки сосудов и деградации экстрацеллюлярного матрикса [23].

На сегодняшний день достоверно установлено присутствие ММП в атеросклеротических бляшках. Естественные ингибиторы ММП, ТИМП, также были обнаружены в атеросклеротических бляшках [26].

Современные научные данные свидетельствуют о том, что коронарный атеросклероз и ОА могут иметь взаимосвязь и влиять на течение друг друга у различных пациентов, что обусловливает особенности их клинической картины и коморбидного течения. В доступной нам литературе, исследований, посвященных изучению роли полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ - 3 и - 13 в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов с остеоартрозом недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучение атеросклеротического поражения сосудов при остеоартрозе внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. Распространенность ревматических заболеваний в России изучены О.М. Фоломеевой (2007), а также Е.А. Галушко (2018). В.А. Степанов с соавт. (2017) провел анализ факторов кардиоваскулярного риска у больных остеоартрозом. О.М. Драпкина с соавт. (2014) изучили роль матриксных металлопротеиназ в кардиологической практике подтверждая их выработку в атеросклеротической бляшке с возможной возникновением нестабильности ее структур. Работы В. П. Пузырева и соавт. (2009 - 2015), О. А. Макеевой и соавт. (2015) посвящены изучению ассоциаций полиморфизма различных генов при коморбидных сердечно-сосудистых заболеваниях. Н.М. Лупач с соавт. (2010) отразили роль матриксных металлопротеиназ, а также оксидантного статуса у лиц с различными формами ишемической болезни сердца. Рагино Ю.И. с соавт. (2011) проанализировали

содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. Д.Е. Иванощук с соавт. (2018) провели анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках. С.А. Демкин с соавт. (2017) изучили металлопротеиназы 1 и 13 как маркер деструктивно-пролиферативного процесса в суставном хряще. Л.Н. Рогова (2018) представила роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза.

Цель исследования

На основании изучения особенностей клинического течения остеоартроза, содержания в крови ММП -3, -13, генетического полиморфизма ММП -2, -3, -13 разработать прогностические критерии развития коронарного атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Задачи исследования

1. Провести анализ особенностей клинического течения первичного остеоартроза в зависимости от наличия коронарного атеросклероза.
2. Изучить содержание ММП -3, -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом с коронарным атеросклерозом.
3. Исследовать роль полиморфных вариантов генов ММП-2 (rs2285053), ММП-3 (rs3025058), ММП-13 (rs2252070) в развитии коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом.
4. Определить прогностическое значение изученных матриксных металлопротеиназ и клинических особенностей первичного остеоартроза в развитии коронарного атеросклероза.

Научная новизна

Установлено, что у больных первичным остеоартрозом коронарный атеросклероз наиболее часто встречается при II – III рентгенологической стадии процесса, наличии в анамнезе синовита, курения, артериальной гипертензии и отсутствии терапии хондропротекторами.

Выявлено, что у больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом было выше содержание ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов без верифицированного атеросклероза.

Установлено, что носительство генотипа TC полиморфизма ММП-13 (rs2252070) повышает риск развития коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом. Показано отсутствие отличий в распространенности полиморфизмов ММП-2 (rs2285053) и ММП-3 (rs3025058) между группами больных первичным остеоартрозом с атеросклеротическим поражением коронарного русла и без него.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании получены новые данные о клинико-патогенетической взаимосвязи первичного остеоартроза и коронарного атеросклероза. Установлены особенности концентрации ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом и без него, а также генотипические особенностей ММП-2,-3,-13 у данных пациентов.

Разработана модель прогнозирования риска развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с остеоартрозом, которая включает в себя определение полиморфизма ММП – 13 (rs2252070 T/C), рентгенологической стадии процесса, наличия в анамнезе синовита, артериальной гипертензии, курения и терапии хондропротекторами. Данная модель может быть внедрена в практическое здравоохранение для совершенствования диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных первичным остеоартрозом.

Методология и методы исследования

Проведенное нами исследование являлось одномоментным и включало в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании пациентов. В настоящей работе проводились: сбор анамнеза, оценка клинических особенностей пациентов с первичным полиостеоартрозом, инструментальные исследования. Лабораторная диагностика включала клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, электролиты крови, АЛТ, АСТ, амилаза, КФК, МВ-КФК, ЛДГ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, липидный спектр с определением содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности). Использованы следующие функциональные методики: ЭКГ на на двенадцатиканальном электрокардиографе «Кардиотехника» (Россия); ЭхоКГ-исследование для верификации атеросклеротического поражения проводилось с помощью ультразвуковой системы «VIVID S5» (США), рентгенологическое исследование суставов проводилось в соответствии со стандартными методиками укладок. Коронароангиография для визуализации особенностей атеросклеротического процесса проводилась на ангиографическом аппарате ALLURAXperFD20 Philips 2012, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей с определением толщины комплекса интима-медиа проводилось на аппарате Voluson E8 производства GE Healthcare, определение концентрации матриксных металлопротеиназ проводилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови; молекулярно-генетический анализ осуществляли методом ПЦР «SNP-экспресс-РВ.

Использованная методология позволила установить взаимосвязь атеросклеротического поражения коронарных артерий с клиническими особенностями, характеризующими течение первичного полиостеоартроза, а также определить возможные генетические предикторы развития коронарного атеросклероза у данной категории больных, что может позволить в дальнейшем

разработать новые комплексные подходы к обследованию и терапии коморбидных пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Коронарный атеросклероз на фоне первичного остеоартроза отмечается чаще у мужчин и зависит от рентгенологической стадии процесса, наличия в анамнезе синовита, курения, артериальной гипертензии и отсутствия терапии хондропротекторами.
2. При первичном остеоартрозе в сочетании с коронарным атеросклерозом установлено увеличение сывороточной концентрации ММП - 3, ММП – 13, а также ассоциация генотипа ТС ММП-13 (rs2252070) с развитием атеросклеротического поражения коронарных артерий.
3. Эффективность прогнозирования риска развития коронарного атеросклероза у больных первичным остеоартрозом увеличивается при комплексной оценке клинических факторов и определении полиморфизма генотипа ТС ММП-13 (rs2252070).

Внедрение результатов в практику

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» кафедр поликлинической терапии, госпитальной терапии и эндокринологии и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ КМЦ г. Читы.

Апробация диссертации

Результаты исследования доложены на Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2019), VII Съезд терапевтов забайкальского края (Чита, 2019), конкурсе, объявленном «Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической

сфере» по программе «УМНИК» (Чита, 2019), Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018), VI Съезд терапевтов забайкальского края (Чита, 2018).

Личный вклад автора в написание диссертации

Автором проведен отбор пациентов для проведения исследования, в котором учитывались клинические и анамнестические особенности заболеваний. Разработан дизайн исследования: идеи, цели и задачи, проанализирована отечественная и зарубежная литература. Написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялось лично автором. Диссертантом самостоятельно изучены параметры рентгенологического, электрокардиографческого, эхокардиографического, коронароангиографического, ультразвукового и лабораторных методов исследования. Подробно поведен статистический анализ данных, разработана модель прогнозирования развития значимого коронарного атеросклероза больных первичным полиостеоартрозом.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи - в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 11 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 84 отечественных и 73 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на этиологию, эпидемиологию и факторы риска развития остеоартроза

В настоящее время самым распространенным поражением суставов с нарушением их функции является ОА [2, 55, 20]. В российских клинических рекомендациях ОА определен как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [65]. Представления об ОА как о дегенеративно-дистрофическом заболевании, связанном, в первую очередь, с процессами старения или травматизацией суставного хряща на сегодняшний день утратили актуальность. В ряде исследований убедительно доказана воспалительная природа процессов, происходящих в пораженном суставе. Хотя вопрос выбора термина «остеоартроз» или «остеоартрит», для Российского медицинского сообщества остается открытым. Термин «остеоартрит» приобрел значительно более широкое распространение в англоязычной литературе [2]. По современным представлениям, первоначально нарушения происходят на молекулярном уровне с последующим формированием анатомических и функциональных изменений, включая деградацию хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д. [52]. Данное заболевание может иметь любую локализацию, но лидирующие позиции по частоте поражения занимают суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные [9]. Прогрессирование ОА во многих случаях приводит к стойкому выраженному нарушению функции сустава и, как следствие, к инвалидизации больного.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 1996 г., в мире 9,6% мужчин и 18% женщин старше 60 лет страдают ОА с выраженными клиническими проявлениями в виде тугоподвижности сустава, уменьшения объема движения и артралгий [111, 119, 136]. Анализ данных об обращаемости по поводу заболеваний за 1996 – 2006 гг. на территории Канады, показал увеличение на 13,6% числа случаев диагностики ОА у женщин [114, 118]. В США различные формы ОА зарегистрированы более чем у 26 млн человек [106], в Австралии – примерно у 3 млн [122], и это третья по частоте причина обращения к врачу общей практики. В Индии при проведении масштабного исследования, включавшего 5000 пациентов старше 40 лет, ОА обнаружен в 28,7% случаев [105].

Распространенность ОА в России также ежегодно увеличивается. По статистическим данным Минздрава России, с 2001 по 2005 г. распространенность заболевания выросла на 48%, а выявляемость – более чем на 20% [76]. Первое крупное исследование ОА в СССР было проведено в 1978–1984 гг. под руководством Л.И. Беневоленской [14]. Частота ОА в этом исследовании составила 6,43%. У женщин заболевание выявлялось почти в 2 раза чаще, чем у мужчин: 6,53 и 3,42% соответственно. Самой распространенной формой было поражение коленных суставов, которое встречалось у 76,8% мужчин и у 68% женщин, на втором месте находился ОА суставов кистей, диагностированный соответственно у 50,3 и 27%.

Как показали результаты эпидемиологического исследования, проведенного в НИИР им. В.А. Насоновой в 2005–2008 гг., распространенность ОА с преимущественным вовлечением в процесс коленных и/или тазобедренных суставов на территории Российской Федерации составила 13,3%, что сопоставимо с данными международных эпидемиологических исследований [19].

Общая заболеваемость ОА в Иркутской области в 2006 г. достигала 8058,9/100 тыс. населения и была более чем в 2 раза выше по сравнению с данными официальной статистики, фиксированными по обращаемости, – 3633,5/100 тыс. [45]. Можно предполагать, что и в других регионах России истинная картина отличается от статистических показателей [25, 45].

Р.М. Балабанова и соавт. [29] изучили динамику общей и первичной заболеваемости ревматическими болезнями, в том числе ОА, за 2015–2016 гг. по обращаемости в лечебные учреждения, используя материалы статистических отчетов Минздрава России. Анализ проведен в России в целом и в 9 федеральных округах. В Приволжском, Дальневосточном и Сибирском федеральном округах заболеваемость ОА была выше общероссийской. Установлено, что ОА в нашей стране диагностируется чаще, чем другие ревматические болезни. Обращают на себя внимание значительные колебания как общей, так и первичной заболеваемости, даже в пределах одного федерального округа. Авторы связывают сложившуюся ситуацию с недостаточным уровнем обеспечения населения специализированной ревматологической помощью в отдельных регионах и ограниченной доступностью инструментального обследования пациентов.

Зарубежная статистика основывается на данных многоцентровых исследований, в которых наряду с вопросами эпидемиологии анализируются клинические формы и факторы риска развития ОА. Среди них стоит выделить Национальное исследование здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) [114] I, II и III, проводившееся на территории США с 1971 по 2004 г.; исследование ревматических заболеваний в Греции (Study Of Rheumatic Diseases in Greece; n=10 647) [136]; Европейский проект по ОА (Europian Project on OStheoArthritis, EPOSA) [156], в котором участвовали пациенты из 6 стран. Фрамингемское исследование (Framingham study), проводившееся с 2002 по 2005 г. в штате Массачусетс, и Общественно-ориентированную программу по контролю ревматических заболеваний (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Disorders, COPCORD), которая началась в 1980 г. и охватывает большое количество стран с различным социально-экономическим уровнем [106].

В соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями диагноз ОА верифицируют на основании классификационных критериев R. Altman с учетом рентгенологической классификации J. Kellgren и J. Lawrence [65,106]. Общеизвестно, что рентгенологические изменения при ОА не всегда ассоциируются с клиническими проявлениями [122]. По данным Фрамингемского исследования,

рентгенологические признаки ОА тазобедренных суставов в виде сужения суставной щели и наличия остеофитов были обнаружены в 19,6% случаев, тогда как клинические – лишь в 4,2% [135].

При стандартной рентгенографии коленного сустава характерные для ОА изменения выявляются в латеральных и/или медиальных отделах его тибиофеморальной части, при этом, как отмечают P. Lanyon и соавт. [137], до 24% пациентов с изменениями в пателлофеморальной части сустава не учитываются. Кроме того, изучение взрослой корейской популяции показало, что 3,8% пациентов страдают изолированным пателлофеморальным ОА [104, 156].

Для большей детализации изменений суставных структур можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ). Результаты недавнего исследования [99], в котором сопоставляли клинические, рентгенологические и МРТ-признаки ОА, позволили сформулировать критерии диагностики ОА коленного сустава. Однако в процессе дальнейшего тестирования они зачастую не были сопоставимы с рентгенологической картиной, особенно у пациентов с ранней стадией ОА. Кроме того, данный метод менее доступен. ВОЗ для всех эпидемиологических исследований ОА стандартизировала именно рентгенологические критерии.

ОА является одной из ведущих причин инвалидизации трудоспособного населения, что связано с существенными экономическими потерями как для отдельных пациентов, так и для государства в целом. С сентября 2011 по декабрь 2013 г. в Португалии проводилось исследование EpiReumaPT, включавшее 1286 пациентов 50–64 лет. Более половины опрошенных не работали (51,8%) [150]. В данной когорте распространенность ОА составила 29,7% (16,2% у мужчин и 43,5% у женщин), преобладало поражение коленных суставов. В группе неработающих пациентов отмечались более низкое качество жизни и высокий уровень коморбидности с преобладанием сахарного диабета (СД), гастроинтестинальных заболеваний и неврологической патологии. Ежегодные затраты на пациентов с ОА достигают в среднем 656 млн евро. При этом для работающих мужчин расходы на душу населения составляют 1795 евро, для неработающих – 2776 евро; для женщин – соответственно 1102 и 1817 евро [150]. Показано, что болевой синдром при ОА способствовал

раннему прекращению трудовой деятельности (в 50–56 лет, в то время как возраст официального выхода на пенсию – 56 лет). При ОА происходит патологический дисбаланс деструктивных и репаративных процессов в суставе, а также имеют место вторичные воспалительные изменения, не только в синовиальной жидкости, но и собственно в суставном хряще. Часто болевой синдром при ОА усугубляется наличием синовита [107]. В данном случае артралгиям сопутствуют: утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры. Клиническая картина ОА во многом определяется болевым синдромом, который при ОА многогранен. Боль при ОА носит неоднородный характер. В целом для ОА характерно возникновение боли под влиянием физической нагрузки и стихание ее в покое, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и подхрящевых костных структур к нагрузкам [107, 115]. Возможны ночные боли, связанные с венозным стазом и повышением кровяного внутрикостного давления в спонгиозной части кости. Нередко боль в пораженных суставах усиливается при высоком атмосферном давлении, низкой температуре, повышении влажности, которые могут воздействовать на интраартикулярные рецепторы. Кратковременная «стартовая боль» возникает при первых движениях после покоя и вскоре проходит на фоне двигательной активности. Стартовая боль обусловлена трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – продукт разрушения хрящевой ткани [123]. После нескольких движений в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки и боль прекращается. Возможна так называемая блокада сустава – быстро развивающийся резко выраженный болевой синдром вследствие ущемления «суставной мыши» – костного или хрящевого фрагмента между суставными поверхностями. При этом боль лишает больного возможности выполнять малейшие движения в данном суставе.

На современном этапе во всем мире большое внимание уделяется этиологическим факторам ОА. Выделяют системные, местные и внешние факторы риска ОА [9, 65, 69, 89, 133]. К системным факторам относятся возраст, пол, этническая принадлежность, гормональный статус, генетические особенности, плотность костных структур, характер питания, а также неспецифическое

субклиническое воспаление. Местные факторы включают предшествующее повреждение сустава, слабость мышц и связочного аппарата, а также отсутствие конгруэнтности суставных поверхностей. Кроме того, немаловажную роль играют внешние причины, такие как спортивная активность и особенности профессии пациента.

Большинство форм ОА делятся на две категории, в зависимости от этиологического фактора: первичные (часто идиопатические), с поражением самого хряща, приводящие к нарушению биомеханики сустава, возникающие в результате определенной мутации; и вторичные, как следствие наличия факторов риска, влияющих на распределение нагрузки, действующей на конкретный сустав. Идиопатический первичный ОА может поражать один конкретный сустав, либо быть генерализованным, а также вовлекать несколько суставов в эрозивный воспалительный процесс [65]. Определенную роль в развитии и прогрессировании ОА играют наследственные факторы и врожденные аномалии. Семейный ОА может быть результатом патологической структуры хряща вследствие мутации гена коллагена II типа COL2A1 (локализован на хромосоме 12), что приводит не только к хрящевой дисплазии, но и тяжелым формам ОА [28, 30]. Данные о влиянии генетических особенностей на развитие и прогрессирование ОА пополняются за счет изучения семейных случаев, близнецов и редких генетических мутаций в эпидемиологических исследованиях. Классические исследования близнецов показали, что на воздействие генетических факторов (мутации в хромосомах 2q, 9q, 11q, 16p, дефекты генов коллагена II, IX, XI, а также нарушения в системе цитокинов) на рентгенологическое прогрессирование у больных ОА коленных суставов приходится около 60% [145]. H.J. Kerkhof и соавт. [86] установили, что при наличии аллели C гена rs3815148 на хромосоме 7q22 ОА коленных суставов наблюдается в 1,14 раза чаще, чем патологии суставов кистей, и риск прогрессирования ОА коленного сустава выше на 30%. Некоторые врожденные аномалии (болезнь Пертеса, врожденный подвывих сустава) связывают с развитием ОА тазобедренных суставов. Наличие дисплазии вертлужной впадины в 3 раза повышает риск возникновения ОА

тазобедренных суставов у женщин [82]. Однако такие аномалии составляют лишь небольшую долю всех факторов, предрасполагающих к развитию ОА [108].

Ожирение – это четко определенный фактор риска развития ОА, преимущественно коленных суставов, что приводит к более быстрому прогрессированию рентгенологических изменений [72]. По прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов Америки, к 2030 г. 20% населения страны будет старше 65 лет, при этом 86% жителей будут иметь избыточную массу тела или ожирение. Такая тенденция позволяет предположить увеличение распространенности заболеваний, связанных с возрастом и ожирением, включая ОА. Повышенная нагрузка на суставы способствует возникновению их структурных изменений. Кроме того, жировая ткань секретирует ряд провоспалительных факторов, участвующих в развитии воспаления при ОА, что обусловливает поражение суставов, не испытывающих чрезмерной нагрузки [53]. По данным L. Jiang и соавт. [95], увеличение ИМТ на каждые 5 единиц повышает риск развития ОА коленных суставов на 35%. Результаты Фрамингемского исследования показывают, что риск возникновения выраженных клинических проявлений ОА коленных суставов снизился на 50% у женщин, похудевших на 5 кг [154]. M. Reijman и соавт. [138], наблюдавшие 3585 пациентов в возрасте старше 55 лет в течение 6 лет, установили, что ИМТ >27 кг/м^2 связан с прогрессированием структурных изменений у больных ОА коленных суставов и увеличением стадии рентгенологических изменений по классификации J. Kellgren и J. Lawrence.

Норвежские исследователи, изучавшие связь ожирения (ИМТ >30 кг/м^2) с ОА в общей популяции в течение 10 лет, продемонстрировали, что при наличии ожирения частота развития ОА тазобедренных суставов на 5,8% выше, чем при нормальной массе тела. В систематическом обзоре, включавшем 12 исследований, также показана зависимость между ожирением и ОА тазобедренных суставов, причем более четко она просматривалась в работах, в которых оценивались и рентгенологические, и клинические проявления заболевания [120]. Снижение массы тела у больных ОА способствует уменьшению боли и улучшению функционального статуса, а также

оказывает положительное влияние на течение коморбидных заболеваний (СД 2-го типа, артериальная гипертензия и др.) .

На возникновение ОА также может повлиять характер питания, в частности, содержание в пище витаминов. Одним из наиболее значимых является витамин D. При изучении его влияния на боль и функцию суставов получены противоречивые результаты [121]. В Фрамингемском исследовании у пациентов с низким (<27 нг/мл) или средним (27–33 нг/мл) содержанием сывороточного 25-гидроксивитамина D в 3 раза увеличивался риск прогрессирования ОА коленных суставов, тогда как риск возникновения заболевания не возрастал [139]. В то же время L.L. Laslett и соавт. [130] продемонстрировали, что уровень 25-гидроксивитамина D <25 нмоль/л ассоциируется с увеличением интенсивности боли у пациентов с ОА коленных суставов, которых авторы наблюдали в течение 5 лет. Не исключено, что устранение умеренного дефицита витамина D может способствовать уменьшению выраженности артралгий при ОА. Однако на данный момент нет возможности окончательно оценить его роль в развитии и прогрессировании заболевания, а также эффективность и безопасность при лечении ОА.

Витамин К непосредственно участвует в регуляции костной минерализации, являясь кофактором фермента гамма-глутамил карбоксилазы. Этот фермент отвечает за гамма-карбоксилирование и функциональные возможности витамин К-зависимых белков, включая матриксные Gla- протеины, периостин, Gla-богатый протеин, блокирующий рост специфический белок 6. Они локализуются в костной и хрящевой ткани. Недостаток витамина К может стать причиной снижения карбоксилирования витамин К-зависимых белков и способствовать развитию дегенеративных изменений суставов [155]. Субклинический дефицит витамина К связан с повышенным риском появления характерных для ОА изменений коленного сустава, которые обнаруживаются при рентгенологическом исследовании и МРТ [128].

В комплексном лечении ОА наряду с другими препаратами могут использоваться витамины группы В. Их назначают в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Было проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, включавшее 48 пациентов, которым

предстояло тотальное эндопротезирование коленного сустава, с уровнем боли ≥7 по визуальной аналоговой шкале. Они однократно получали внутримышечно диклофенак натрия в виде монотерапии или в сочетании с тиамином, пиридоксином и цианокобаламином. Интенсивность боли оценивали в течение 12 ч после инъекции. Комбинированное использование витаминов и диклофенака давало лучший обезболивающий эффект, чем монотерапия НПВП [96, 102].

Считается, что важной причиной дисфункции хондроцитов и деградации суставного хряща является окислительный стресс, поэтому часть исследований посвящена изучению влияния витаминов С и Е, обладающих антиоксидантной активностью [153]. У пациентов с выраженными симптомами ОА коленных суставов назначение витамина Е в терапевтических дозах не сопровождалось достоверным клиническим улучшением и не предотвращало прогрессирование структурных изменений, которые оценивались с помощью МРТ [147]. Диета с низким содержанием витамина С ассоциировалась с увеличением риска прогрессирования, но не возникновения ОА коленных суставов у участников Фрамингемского исследования [101]. В то же время у пациентов с высоким содержанием α-, γ-токоферола в сыворотке на 50% снижался риск развития рентгенологических признаков ОА [85].

Повреждение хряща из-за травмы, чрезмерной нагрузки и чрезмерного износа, или как часть процесса старения, может привести к изменениям в составе, структуре и свойствах хрящевой ткани. Эти изменения ставят под угрозу способность хряща нормально функционировать, что более характерно для крупных суставов. Повреждение сустава, потеря части связочного аппарата или мениска, являются важными факторами риска развития ОА [31]. Изменения в суставах протекают по следующему сценарию: агрекан синтезируется с измененными биомеханическими свойствами, повышается экспрессия металлопротеиназ, которые способствуют повреждению хрящевой ткани [84]. В результате чрезмерных нагрузок на беговой дорожке, без использования иммобилизации сустава, возникают глубокие повреждения ткани хряща, связанные с повышенной активностью протеаз [33]. Стандартные физические упражнения могут привести к изменениям в содержании

протеогликанов, жесткости хряща, эти изменения не считаются вредными и потенциально могут оказать благотворное влияние на здоровые суставы [112].

Здоровый суставной хрящ состоит из большого количества гидратированного внеклеточного матрикса который синтезируется небольшим количеством специализированных клеток - хондроцитов. У взрослого человека, эти клетки могут занимать всего лишь 2% от общего объема. Матрица состоит в основном из коллагена (в основном типа II с меньшими количествами других типов) и протеогликанов, главным образом агрекана, образующего соединения с гиалуроновой кислотой [100]. Коллагены II, IX и XI типов образуют фибриллярную структуру, которая обеспечивает основу матрицы в виде неоднородной и анизотропной сети волокон, окруженную высококонцентрированным раствором протеогликана. Вторичная сеть из более мелких волокон с участием коллагена VI типа концентрируется в околоклеточном пространстве, между поверхностью клеток и матриксом. Протеогликаны представляют собой сложные макромолекулы белка, к которому присоединены гликозаминогликановые цепи, главным образом: хондроитинсульфат и кератансульфат. Эти отрицательно заряженные гликозаминогликаны, ответственны за гидратацию и давление набухания хрящевой ткани. Суставной хрящ обладает низким коэффициентом трения, износостойкостью, что помогает поддерживать нагрузку и передавать движения между поверхностями костей, образующих сустав. В нормальном состоянии, хрящевая ткань окружена синовиальной жидкостью и способна выдерживать напряжение, достигающее 18 Мпа, [89] с небольшим износом или его полным отсутствием. С биомеханической точки зрения суставной хрящ можно рассматривать как пористый, волокнистый, проницаемый композиционный материал, который пропитан межклеточной жидкостью. Синовиальная жидкость обеспечивает поддержку нагрузки за счет давления жидкости в ответ на приложенные силы [81].

Высокая концентрация отрицательных зарядов, связанная с присутствием протеогликанов в хряще, оказывает существенное влияние на состояние ткани. Отрицательно заряженный характер хряща возникает в первую очередь из-за гликозаминогликанов, а именно: хондроитинсульфата и кератансульфата, - цепи,

которых присутствуют в молекулах агрекана. Большой размер агрекана и его взаимодействие с гиалуроновой кислотой, приводит к образованию макромолекулярных комплексов, которые удерживают молекулы агрекана во внеклеточном матриксе, фиксируя тем самым отрицательный заряд. Эти особенности обусловливают физико-химические и электрокинетические свойства хрящевой ткани, такие как высокое осмотическое давление, связанное с предрасположенностью к набуханию, и оказывают влияние на потоковые потенциалы и электро-осмотические эффекты. В результате, механические свойства и функции суставного хряща зависят от физико-химических факторов, таких как структурная организация и свойства коллагеновых фибрилл, концентрации аггрекана, а также от типа или количества противоионов. Давление набухания, предположительно, в значительной степени способствует сохранению свойств хрящевой ткани. При остеоартрозе происходит деформация ткани хряща, в результате разрушения коллагена и протеогликанов, усиливающаяся при ранее привычной физической нагрузке. Суставной хрящ вырабатывает синовиальную жидкость, искусственно уменьшающую трение внутри сустава. Механизмы, с помощью которых достигаются эти свойства, включают комбинацию биомеханических и биомолекулярных факторов. Например, конгруэнтность суставных поверхностей и возможность хряща изменять и возвращать свою форму служат для распределения нагрузки на большую площадь, тем самым уменьшая возможность повреждения. Синовиальная жидкость имеет много функций в суставе, среди них не только обеспечивание суставных поверхностей своеобразной «смазкой», но и образование достаточно вязкого слоя, который помогает удерживать контакт между поверхностями хряща под давлением [81]. За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании состава, структуры и свойств биомолекулярных компонентов синовиальной жидкости. Многие исследования показали, что механические нагрузки на сустав являются важным фактором, влияющим на (и, возможно, регулирующим) активность хондроцитов [24, 35].

Попытка найти специфические сигнальные механизмы в нормальном и воспаленном хряще не только обеспечит лучшее понимание процессов,

регулирующих физиологию хряща, но и может привести к новому пониманию патогенеза ОА. В настоящее время существуют доказательства того, что хондроциты могут преобразовывать механические сигналы в биохимические реакций [24] через различные внутриклеточные и межклеточные сигнальные пути, включая активацию традиционных вторичных мессенджеров, таких как цАМФ (цАМФ), инозитолтрифосфат или ионы кальция.

Потеря ткани хряща, наблюдающаяся при ОА, может начинаться как очаговый процесс, который впервые появляется на поверхности суставного хряща. Он может постепенно увеличиваться, вызывая изменения в других прилежащих тканях. В крупных суставах, идиопатический ОА обычно протекает очень медленно: от 20 до 30 лет, но процесс ускоряется в случае повреждения хряща [24, 83]. Дегенерация часто наиболее выражена в медиальном отделе хряща большеберцовой кости.

1.2. Характеристика семейства матриксных металлопротеиназ

Считается, что одну из ведущих ролей в развитии остеоартроза играют металлопротеиназы. Они расщепляют макромолекулы, включая коллаген II типа (коллагеназы) и агрекан (агреканазы) в хряще.

Семейство ММП состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. ММП представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях. Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММП контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, α2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИПМ). По специфичности ММП можно разделить на коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), желатиназы (ММП-2 и -9) и стромелизины (ММП-3 и -10).

Коллагеназы расщепляют коллагены типов 1-3, 7 и 10, желатиназы – коллаген 4 типа и денатурированные коллагены. Стромелизины разрушают фибронектин, ламинин, коллаген 4, 5 и 7 типа, а также протеогликаны. Помимо сходства на уровне аминокислотной последовательности, все ММП образуются из неактивных предшественников, которые превращаются в активные протеиназы под воздействием внеклеточных факторов. Источниками ММП являются многие клетки, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы; их продукция увеличивается под влиянием цитокинов.

ММП секретируются как на поверхности клеток, так и в межклеточное пространство и функционируют в физиологических и патологических условиях. Как полифункциональные белки ММП участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза, и разрушают как матричные, так и внематричные белки. Они играют центральную роль в морфогенезе, заживлении ран, восстановлении тканей и реконструкции в ответ на повреждение. Кроме того, они участвуют в прогрессировании таких патологических состояний, как атерома, артрит, рак и хронические язвы.

В геноме человека 24 гена отвечают за синтез матриксинов. Однако ген ММП-23 дублирован, таким образом в организме человека существует 23 ММП. Активность большинства матриксинов в физиологических условиях и тканях весьма незначительна, их выработка в значительной степени контролируется воспалительными цитокинами, факторами роста, гормонами, межклеточным и клеточно - матриксным взаимодействием [26].

ММП классифицируются как подсемейство матриксинов семейства цинксодержащих металлопротеаз. Тем ММП, которые встречаются у позвоночных, присвоена нумерация, в то же время у некоторых из них имеются тривиальные названия. ММП-4, ММП-5, ММП-6 и ММП-22 отсутствуют в списке металлопротеиназ с тех пор, как была доказана их идентичность с другими членами списка. Матриксные металлопротеиназы, как правило, являются внеклеточными белками, однако в результате последних исследований ММП-1 [124], ММП-2 [125] и ММП-11 [88] были обнаружены и во внутриклеточном пространстве, в связи с чем предполагается их влияние на внутриклеточные белки.

1. Коллагеназы. ММП-1, ММП-8, ММП-13 состоят в этой группе. Ключевой особенностью этих протеаз является способность к расщеплению интерстициальных коллагенов I, II и III типов в специфическом участке рядом с N-концом. Также коллагеназы могут разрушать множество других молекул внеклеточного и не-внеклеточного матрикса.

2. Желатиназы. К этой группе принадлежат желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9). Они с легкостью расщепляют денатурированный коллаген и желатины. Эти протеазы имеют участок с тремя повторяющимися фибронектин-II-подобным мотивом в каталитическом домене, который связывается с желатином, коллагеном и ламинином [26]. ММП-2 (но не ММП-9) расщепляет коллаген I, II и III типов [26, 40]. Мутации ММП-2 у человека, приводящие к отсутствию активной формы этой протеазы, связаны с наследственным остеолизисом – редким аутосомнорецессивным генетическим заболеванием, приводящим к разрушению и рассасыванию пораженных костей. Это подтверждает участие ММП-2 в остеогенезе [18].

3. Стромелизины. Стромелизин-1(ММП-3) и стромелизин-2 (ММП-10) имеют сходные биологические функции, однако протеолитическая активность ММП-3 в целом выше, чем у ММП-10. Кроме расщепления элементов внеклеточного матрикса, ММП-3 активирует некоторые пре-ММП. К примеру, его воздействие на пре-ММП-1 является решающим фактором, приводящим к образованию полностью функциональной формы ММП-1 [26]. ММП-11 имеет тривиальное название стромелизин-3, но часто его относят к группе неклассифицированных ММП из-за его различия в строении и отличной биологической функции. Например, по сравнению с ММП-3 его действие на внеклеточный матрикс намного слабее [26, 84], но в то же время он активно расщепляет серпины (serine protease inhibitor) – белки, ингибирующие сериновую протеазу.

4. Матрилизины. Характерной особенностью матрилизинов является отсутствие гемопексин-подобного домена. Представителями этой группы являются матрилизин-1 (ММП-7) и матрилизин-2 (ММП-26) [26], также называемый эндометазой. Кроме молекул внеклеточного матрикса, ММП-7 взаимодействует

с молекулами клеточной поверхности, такими как про-альфа-дефензин, fas-лиганд, про-ФНО-α, и Е-кадгерин.

5. Матриксные металлопротеиназы мембранного типа (ММП - МТ). Существует 6 видов ММП-МТ: четыре являются трансмембранными белками I типа (ММП - 14, ММП - 15, ММП - 16 и ММП - 24), а две (ММП - 17 и ММП -25) являются белками с гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) – якорем. За исключением ММП - МТ4 все они способны к активации про-ММП-2. Эти белки также способны к расщеплению молекул внеклеточного матрикса, а ММП-МТ1 разрушает коллаген I, II и III типов [26, 40]. ММП-МТ5 является мозгоспецифичным и в основном вырабатывается в мозжечке [26]. ММП-МТ6 (ММП-25) вырабатывается почти исключительно в лейкоцитах периферической крови, а также в анапластических астроцитомах и глиобластомах, но не в менингиомах [26].

6. Другие матриксные металлопротеиназы. Семь ММП (вместе с ММП-11, который, как отмечалось выше, иногда относят к стромелизинам) являются так называемыми неклассифицированными ММП. Металлоэластаза (ММП-12) в основном синтезируется в макрофагах [67] и является необходимым фактором их миграции. Кроме эластина, она разрушает и другие виды белков. ММП-19 был найден в лимфоцитах и плазме у пациентов с ревматоидным артритом и был признан в качестве аутоантигена у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [26, 43]. Энамиелизин (ММП-20), который расщепляет амелогенин, в основном встречается в недавно сформированной зубной эмали. Мутацией участка гена, ответственного за синтез ММП-20, вызвано генетическое заболевание, во время которого наблюдаются дефекты развития эмали [26, 68]. ММП-23 чаще всего встречается в репродуктивных тканях. Предполагается, что он является мебранным белком II типа, несущим трансмембранный домен в N-концевой части пропептида. Так как в пропептиде ММП-23 содержится мотив, распознаваемый ферментом фурином, он расщепляется в аппарате Гольджи и выводится во внеклеточное пространство в качестве активного энзима [134]. ММП-27 впервые был найден в эмбриональных фибробластах куриц [26]. Куриный ММП-27 расщепляет желатин и казеин и вызывает аутолизис фермента, но к настоящему времени имеется очень

мало данных об активности этого фермента у млекопитающих. Последний представитель семейства ММП – это эпилизин, или ММП-28, синтезируемый в основном в кератиноцитах [107, 123].

ММП могут самостоятельно воздействовать на основные компоненты соединительно-тканного матрикса, а также влиять на межклеточные взаимодействия, на различные пути передачи сигнала в клетке, а также способствовать продукции некоторых биологически активных молекул. Активность ММП в тканях зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и специфических тканевых ингибиторов – ТИМП. ТИМП продуцируются одновременно и совместно с ММП. Одной из главных причин развития склероза и фиброза является нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, который, в свою очередь, зависит от равновесия между активностью ММП и ТИМП. При патологических условиях происходит изменение экспрессии, продукции и активности ММП, которые регулируются транскрипционной активностью соответствующих генов, что может привести к усилению воспалительной реакции и разрушению тканей [26].

1.3.Роль матриксных металлопротеиназ в субклиническом воспалении при остеоартрозе

Коллагеназы расщепляющие коллаген II типа способствуют денатурации его цепей, которые затем становятся восприимчивыми к вторичному расщеплению другими ММП, таких как стромелизин (ММП-3) и желатиназами ММП-2 и ММП-9. Агрекан расщепляется различными ММП ADAMTS-4 и ADAMTS-5. Четыре коллагеназы имеют наибольшую активность в суставном хряще, а именно: ММП-1, -8, -13, -14. ММП-13 является наиболее эффективной при расщеплении коллагена II типа [84]. В этом процессе она принимает участие больше, чем какая-либо другая ММП. ММП-2 и -9 также принимают участие в расщеплении коллагена. Как было сказано выше большинство ММП секретируется в виде неактивных проферментов, а затем проходят процесс активации. Например, ММП-1 и -13, могут связываться с коллагеновыми фибриллами для активации. ММП-3 и ММП-14

участвуют в активации других ММП. Сами они активируются с помощью плазмина, образующегося из плазминогена, с помощью вещества, производимого хондроцитами или цистеин - протеиназами, такими как: катепсин В, [34] или ММП-14, - и активируется в клетке непосредственно перед секрецией. Катепсин К, цистеин - протеиназы, также могут расщеплять структуру коллагена.

Эти вещества выделяются в повышенном количестве поверхностными хондроцитами хряща при ОА [103].
При ОА также наблюдается увеличение экспрессии и содержания различных ММП [46, 63], включая ММП-1, ММП-3, ММП-13 и ММП-28. Кроме того экспрессия ММП-13 сильнее в поздней стадии заболевания, когда количество ММП-3 уменьшается. Такое повышение экспрессии впервые обнаруживается на ранних стадиях дегенеративного процесса. Аналогично наблюдается повышенная экспрессия ММП-2, ММП-9, ММП-8, ММП-11, ММП-14, и матрилизина [117, 157]. Расщепление и денатурации коллагена II типа коллагеназами сначала наблюдаются вокруг хондроцитов в этих поверхностных участках, где ММП-1 и -13 присутствуют в большом количестве [30, 63]. Такие изменения наблюдаются с возрастом, но в большей степени при развитии ОА и могут появляться в течение нескольких месяцев при разрыве передней крестообразной связки, который является одним из основных факторов риска для развития ОА в суставах [31]. При наличии ОА коленного сустава, синтез коллагена II типа увеличивается. Однако эти новые молекулы, а также уже существующий коллаген, являются предметом чрезмерного протеолизиса. Тоже самое относится и к агрекану, который расщепляется различными протеиназами. Участок расщепления ММП является мишенью для нескольких металлопротеиназ, они активируются вне клетки, вероятнее всего на ее поверхности TGF-β1 может подавлять экспрессию ММП-1 и -13 также хорошо, как и ИЛ-1, рецепторы к TNF на хондроцитах при ОА [31, 59]. Тем не менее, он может стимулировать экспрессию ADAMTS-4 и провоцировать деградацию агрекана. TGF-β2 - может довольно избирательно подавлять расщепление коллагена II тип ММП при ОА и уменьшить экспрессию ММП и провоспалительных цитокинов: это также связано с подавлением

генов, отвечающих за процессы гипертрофии [59, 64]. Гипертрофические процессы в норме обычно можно увидеть только в пластине роста, когда внеклеточная коллагеновая сеть частично рассасывается ММП - 13, а затем кальцифицируется, когда клетки погибают в результате апоптоза. При ОА такие изменения сначала наблюдали в более поверхностных и средних зонах, где повреждение коллагена наиболее выражено, и может представлять собой реакцию хондроцитов на поврежденние внеклеточного матрикса с возвращением к фетальному фенотипу [24, 50, 64].

Ингибитор ММП-13 может подавлять эти процессы, свидетельствуя, что ММП-13 является одной из ключевых протеиназ в этом процессе [63]. А также чрезмерное расщепление коллагена является триггером для дальнейшей дифференциации хондроцитов, кроме того происходит формирование остеофитов. Таким образом, существует значительный сдвиг в физиологии суставного хряща.

1.4. Роль полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ в процессах развития остеоартроза и атеросклеротического поражения сосудов

Генетическим полиморфизмом принято называть генетическую вариабельность, ограниченную одним видом. Полиморфизмы могут встречаться в смысловых и внегенных частях ДНК. На данный момент происходит активное изучение ассоциации полиморфных генов с предрасположенностью к развитию различных патологических состояний [13], в том числе ОА и сердечно-сосудистых заболеваний [74]. Наиболее логичным считают подход к анализу ассоциаций генов с заболеваниями в рамках полногеномного поиска GWAS (genome-wide association scanning), проводящегося на репрезентативных выборках в тысячи исследуемых [152].

Было осуществлено исследование более 80 кандидатных генов, ассоциированных с развитием ОА [58]. Выявлен надежный аллель чувствительности к развитию ОА – точечный полиморфизм C/T (rs143383), который находится в 3'-нетранслируемом регионе гена фактора роста и дифференциации 5 (GDF5) [140].

Данный полиморфизм коррелирует со стадией развития ОА по шкале Келлгрена-Лоуренса [58].

В основе развития ОА лежит нарушение существующего равновесия между анаболическими и катаболическими процессами [12]. В патогенезе первичного ОА играют роль многие факторы, в том числе иммунологические, биохимические и генетические. Среди медиаторов, провоцирующих прогрессирование заболевания, одним из самых важных считается ИЛ - 1β, который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку ММП [12]. К тому же данное вещество тормозит выработку ингибиторов ММП, синтез коллагенов, и протеогликана, стимулирует высвобождение эйкозаноидов, в том числе простагландинов и лейкотриенов [144].

На длинном плече 11 хромосомы одним кластером располагаются гены ММП - 1, -3, -7, -8, -10, -12, - 13 [116]. Полиморфизмы генов, кодирующих выработку ММП влияют на уровень их выработки и могут влиять на развитие дегенеративной патологии. При изучении данного вопроса выявлены неоднозначные данные. Например, одна группа исследователей установила ассоциацию заболеваний височно-нижнечелюстного сустава с полиморфизмом -1607(1G/2G) в промоторе гена ММП-1 [92], тогда как другая [148] не нашла взаимосвязи полиморфизма с заболеванием височно-нижнечелюстного сустава. Доказана ассоциация 1G/2G с сывороточными уровнями ММП-1 у пациентов с ревматоидным артритом [58].

Что касается ММП – 3, исследования показали связь концентрации белка в тканях с полиморфизмом 5A/5A -1612 в промоторе гена. ММП – 13 принимает основную роль в деградации хрящевой ткани, так как большое количество катаболических реакций повышает ее активность. Кроме того, исследование атеросклеротических бляшек позволило более подробно изучить два полиморфных варианта в промоторе гена, кодирующего данный субстрат. К данным полиморфизмам относится инсерция дополнительного аденинового остатка -291 (11A/12A), а также транзиция -77G/A в регуляторном элементе промотора (rs17860523). Согласно данным исследователей [58] наличие эстрогеновых рецепторов определенного типа повышало экспрессию всех перечисленных

полиморфных вариантов ММП-13, что может иметь отношение к нарушению функций сустава, приводящему к развитию ОА у женщин менопаузального периода.

Также активно проводится изучения влияния полиморфизмов кандидатных генов ММП на развитие атеросклеротического поражения сосудов и сердечно-сосудистой патологии. Во время исследования полиморфизма -1575 A/G ММП - 2 (rs243866) иранскими учеными были выявлены более высокие уровни общего холестерина и триглицеридов и низкие уровни ЛПВП (ОШ=1,78, 95% ДИ=1,23-2,06, p=0,029) у носителей аллеля -1575 A. В связи с этим авторы делают вывод о том, что аллель -1575 A ММП - 2 вероятно ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [126]. Группой китайских ученых установлено, что аллель -735 C MMP-2 (rs2285053) является фактором риска возникновения нестабильных атеросклеротических бляшек у исследуемых в популяции Ханьцы (OR=1,438, 95% CI=1,089-1,519, p=0,004) [49].

Существуют работы зарубежных исследователей, изучающие вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии полиморфизмов гена MMP-3. Наибольшее внимание уделяется rs35068180 и rs3025058 [91, 103, 109, 149]. Канадские ученые установили, что больные с АГ, гомозиготные по аллелю -1171 6A MMP-3 характеризуются более быстрым прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов по сравнению с пациентами с генотипами 5A/5A и 5A/6A [115]. В исследовании случай-контроль Sakowicz A. et al. установлено, что вариант -1612 6A MMP-3 коррелирует с прогрессированием сужения просвета и ассоциируется с острым инфарктом миокарда у больных с АГ в польской популяции (ОШ=1,568, 95% ДИ=1,201-2,048, p=0,008) [141]. Кроме того, полиморфизмы в гене ММП – 3 возможно являются фактором риска раннего развития атеросклеротического поражения [21].

1.5. Факторы клинической и патогенетической взаимосвязи течения первичного остеоартроза и атеросклероза

Существуют достоверные данные, подтверждающие непосредственную взаимосвязь сердечно-сосудистых и ревматологических заболеваний. Например, выявлено, что у больных с ревматоидным артритом степень тяжести заболевания

находится в прямой взаимозависимости с риском сердечно-сосудистой патологии, особенно высок риск ее развития у пациентов с внесуставными проявлениями болезни [71]. Повышенный риск смертности от сердечно-сосудистой патологии выявлен и у пациентов с болезнью Бехтерева [17]. Обнаружено, что у пациентов с псориатической артропатией чаще, чем в популяции, обнаруживается субклинический атеросклероз [57]. Установлено, что наличие двух и более припухших суставов является предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимо от других факторов риска [16].

Одним из факторов риска развития ОА считают сосудистые изменения, возникающие при наличии у пациентов атеросклероза. По мнению ряда исследователей, связь ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими факторами. Ряд исследователей, в частности P. Conaghan и соавт. (2005), предполагают, что ОА и его последующая прогрессия могут быть следствием атероматозной болезни сосудов субхондральной кости [98]. Заболевания сосудов субхондральной кости могут ускорить течение ОА за счет нарушения питания хряща и за счет прямого уменьшения кровоснабжения костной ткани. Патология субхондральных сосудов может быть ускорена при ОА или может ускорить прогрессирование ОА за счет нарушения питания хрящевой ткани и прямого уменьшения кровоснабжения кости (при прогрессировании ОА описаны множественные мелкие инфаркты в костной ткани). Кроме того, в патогенезе ОА и атеросклероза важную роль играет неспецифическое воспаление [64]. В Роттердамское исследование были включены 5650 пациентов старше 55 лет с подтвержденным ОА. Для верификации атеросклероза у них изучали толщину комплекса интима-медиа и наличие бляшек в сонных артериях. Данное исследование показало взаимосвязь атеросклеротического поражения с ОА коленных суставов и суставов кисти у женщин. В 2003 г. были опубликованы результаты исследования M.M. Haara и соавт. [132], проводившегося с 1978 по 1980 г. у 3595 финнов 30 лет и старше, которым выполняли рентгенографию кистей. К концу 1994 г. 897 участников исследования умерли. Было показано, что у мужчин ОА суставов кистей ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-

сосудистых заболеваний, в то время как женщины имеют более высокий риск смерти в случае наличия рентгенологических признаков симметричного ОА дистальных межфаланговых суставов кистей [132].

Кроме того неспецифический субклинический воспалительный процесс при ОА, протекающий при участии провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, имеет общие патофизиологические механизмы с атеросклерозом. По мнению ряда исследователей, потенциальные патофизиологические связи ОА и сосудистых заболеваний включают: неспецифическое воспаление; образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков — AGE-продуктов (AGE — advanced glycosylationend products); активность ММП; хрящевой олигометрический матриксный протеин [59, 64].

В литературе последних лет все чаще обсуждаются два основных аспекта взаимосвязи сосудистой патологии и ОА: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и хроническое неспецифическое воспаление.

В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии ММП при атеросклеротических повреждениях и их особый вклад в ослабление стенки сосудов и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Исследования показывают, что имеется тенденция к повышению уровней транскрипции ММП 1, ММП 3, ММП 7, ММП9, ММП 12 в атеросклеротических бляшках. По данным некоторых авторов, отмечена связь полиморфизма 5A/6A MMP3 со структурным поражением артериальной стенки и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, ММП3 активирует другие ММП, включая ММП -1,-7,-8,-9 и-13, которые также играют важную роль в атерогенезе.

На сегодняшний день достоверно установлено присутствие ММП в активных атеросклеротических бляшках [8, 70]. Исследование образцов коронарного атеросклероза у человека демонстрируют совместную локализацию ММП-9 и ММП-3 в краях атеросклеротических бляшек. Найденные ММП часто связаны с воспалительными клетками, такими как макрофаги или Т-лимфоциты [8]. Локализация ММП указывает на слабые участки в бляшке, где наиболее часто происходят разрывы [26]. Интересно, что естественные ингибиторы ММП, ТИМП,

также были обнаружены в атеросклеротических бляшках. Участки с повышенной концентрацией ТИМП часто характеризуются сосудистой кальцификацией [26]. Это свидетельствует о том, что сосудистая кальцификация является естественным способом стабилизации процессов ремоделирования. Таким образом, преобладание активности ММП над ТИМП способствует сосудистому ремоделированию и повышенному атерогенезу [64].

Исследования доказали, что ММП могут непосредственно оказывать влияние на сам воспалительный процесс [24, 64]. К примеру, активация ММП может приводить к локальной продукции фактора роста. Изменения матрикса, в совокупности с митогенными факторами, способствуют миграции гладкомышечных клеток в интиму и их трансформации в макрофагоподобные структуры. Таким образом, активация ММП создает порочный круг увеличения воспаления, повышенной трансформации клеток, способствующих росту атеросклеротической бляшки, а также стимулирования потенциального разрыва новообразованных бляшек. Следует также отметить, что большинство факторов риска ведут к активации ММП. Курение, диабет, гипергомоцистеинемия и повышенные уровни липидов приводят к оксидативному стрессу интимы и медии кровеносного сосуда, что, в свою очередь, ведет к активации ММП [26]. В дополнение к этому присутствие липидов (особенно окисленных ЛПНП) стимулирует высвобождение цитокинов из активированных макрофагов, что ведет к усилению экспрессии и активности ММП. Показано, что промоторный полиморфизм ММП гена определенным образом влияет как на уровень продукции ММП, так и играет определенную роль в межиндивидуальных различиях в предрасположенности к атеросклеротическим поражениям.

Кроме того, с возрастом в различных тканях человека происходит накопление гликозилированных продуктов коллагена, которые играют немалую роль в патогенезе как атеросклероза, так и ОА.

Таким образом современные научные данные свидетельствуют о том, что коронарный атеросклероз и остеоартроз имеют различную степень взаимосвязи в том числе и посредством наличия неспецифического субклинического воспаления, в

частности связанного с металлопротеиназным компонентом. Данные заболевания влияют на течение друг друга у различных пациентов, что обусловливает прямую необходимость изучения их клинической картины и течения в комплексе.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В работе были обследованы 132 пациента с диагнозом первичный полиостеоартроз, проведенного на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница», ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы.

Работа выполнена с учетом Хельсинкской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Данное диссертационное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава РФ (№86 от 1 ноября 2017 года). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе проведено клиническое и лабораторное обследование пациентов, после которого на этап скрининга были допущены 100 человек, которым проводилось более детальное исследование (рисунок 1).

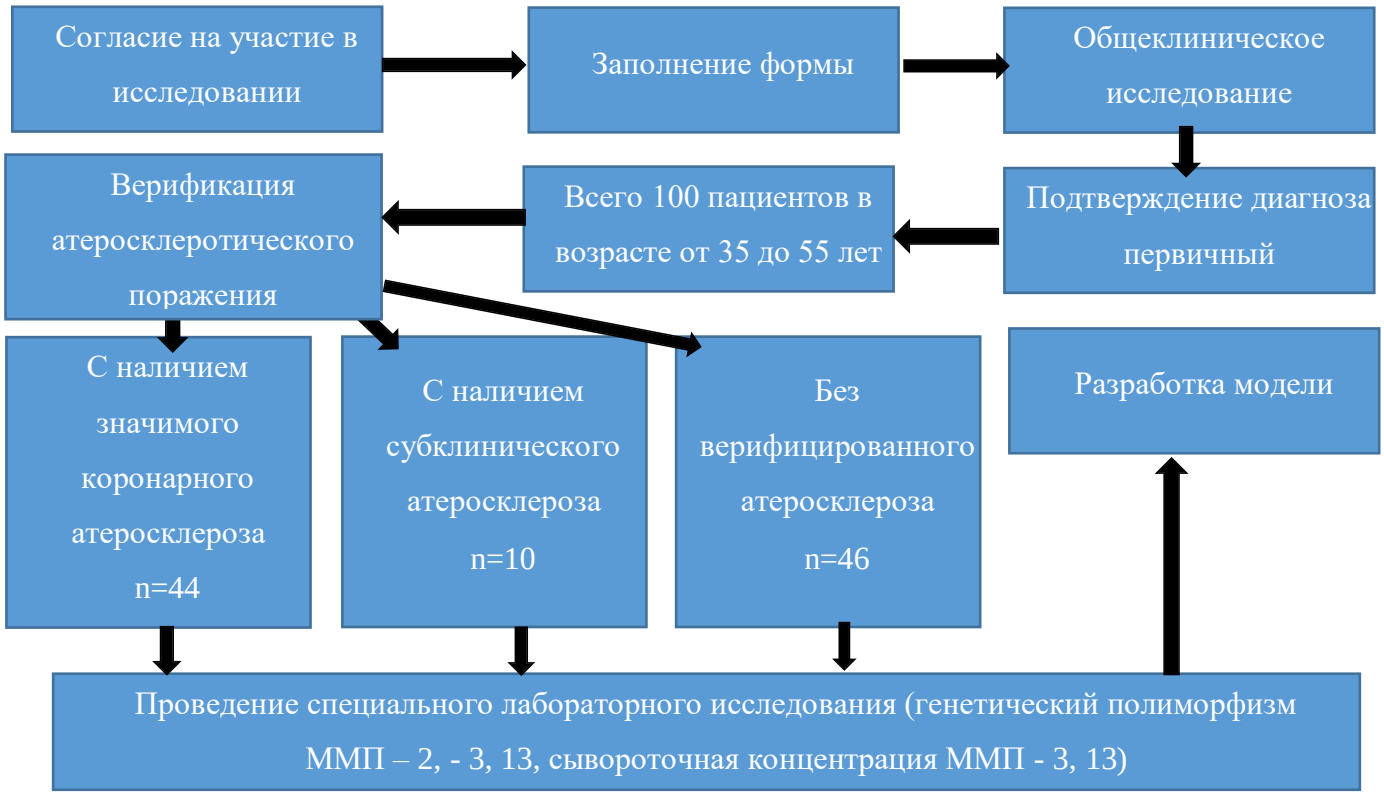

Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

1. Первичный полиостеоартроз с поражением трех и более групп суставов. Верификация диагноза осуществлялась на основании клинических классификационных критериев ACR с учетом рентгенологических критериев Келгрена-Лоуренса.

2. Возраст исследуемых от 35 до 55 лет.

3. Индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м^2.

4. Уровень артериального давления (АД) не выше 179/109 в анамнезе, контролирующийся приемом антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, диуретики, бета-блокаторы).

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании
2. Вторичный остеоартроз
3. Системные заболевания соединительной ткани
4. Онкологические заболевания (любой локализации)
5. Болезни крови (острые и хронические)
6. Эндокринные заболевания
7. Беременность и лактация
8. Женщины с менопаузой (в том числе - хирургической)

Больные были разделены на три группы. Первую группу составили 44 пациента с первичным ОА и ИБС. Стабильной стенокардией I-III функционального класса, подтвержденной нагрузочными пробами по данным медицинской документации, а также гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом (более 50% просвета сосуда) по данными коронароангиографии (далее именуемые как пациенты со «значимым коронарным атеросклерозом»). Во вторую группу были включены 10 пациентов с гемодинамически незначимыми атеросклеротическими бляшками, верифицированными по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭХОКГ исследования. В третью группу вошли 46 пациентов с первичным ОА и отсутствием атеросклеротически измененных сосудов по данным

УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭХОКГ исследования.

2.2. Общее клиническое обследование

Общеклиническое обследование включало максимально полный сбор жалоб, анамнеза с анализом медицинской документации (амбулаторная карта и/или история болезни стационарного больного) и физикальное обследование, комплексное лабораторное и инструментальное исследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, электролиты крови, АЛТ, АСТ, амилаза, КФК, МВ-КФК, ЛДГ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, липидный спектр с определением содержания общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности (ИА) ([Климов А.Н., 1999]: ИА=(ЛПНП+ЛПОНП)/ЛПВП), стандартная ЭКГ, ЭХОКГ, рентгенологическое исследование суставов. Тропониновый тест и коронароангиографическое исследование проводились пациентам, находившимся на стационарном лечении, а также амбулаторным пациентам по показаниям; УЗДГ брахиоцефальных сосудов и сосудов нижних конечностей выполнялось пациентам, проходившим амбулаторное обследование. Диагностика синовита выполнялась на основании анамнестических данных, подтвержденных медицинской документацией: увеличение сустава в объеме, гиперемия кожи над суставом, болевой синдром при движении, повышение местной температуры при физикальном обследовании, наличие выпота при УЗИ сустава, воспалительные изменения по результатам анализа синовиальной жидкости.

Регистрация электрокардиограмм произведена на двенадцатиканальном электрокардиографе «Кардиотехника» в автоматическом/ручном режиме с дополнительной записью “на вдохе”. Скорость движения ленты 50 мм/с. Во время исследования пациенты находились в положении лежа на спине с вытянутыми вдоль туловища руками. Наложение электродов выполнено по стандартной методике.

ЭхоКГ-исследование проводилось с помощью ультразвуковой системы «VIVID S5» (США) секторным датчиком с частотой 3,5 МГц, глубина сканирования 160-200 мм. Исследование проведено в положении больного, при котором обеспечивалось лучшее изображение исследуемых структур (преимущественно лежа на левом боку). Исследование осуществлялось из следующих стандартных позиций: парастернальный доступ по короткой и длинной оси левого желудочка (область III-V межреберья слева от грудины), апикальный доступ с осмотром в четырех-, пяти- и двухкамерной позиции (область верхушечного толчка), субкостальный доступ (область под мечевидным отростком), супрастернальный доступ (область югулярной ямки). Во время УЗ сканирования сердца для оценки структуры и функции использовались М и В режимы, допплер-ЭхоКГ.

Для оценки атеросклеротического поражения стенок аорты, основания и створок клапанов использовались следующие характеристики: наличие расширения выше корня аорты или на всем протяжении; утолщение стенок аорты более 4 мм; неровное строение интимы; наличие АСБ; утолщение створок клапанов; кальциноз аорты и аортального клапана, дегенеративная кальцификация левого фиброзного кольца.

Рентгенологическое исследование суставов производили в двух взаимно перпендикулярных проекциях — прямой и боковой. Перед съемкой исследуемый отдел конечности обнажали, данная методика позволяет предполагаемую зону располаожить в центре кассеты, а ось конечности параллельно ленте. Пучок рентгеновского излучения направляли в центр кассеты, перпендикулярно ее плоскости.

При рентгенографии суставов укладку производили таким образом, чтобы суставная щель соответствовала центру кассеты, и именно на нее центрировали пучок рентгеновского излучения, чтобы обеспечить соответствие правилам укладки исследуемого отдела конечности.

При невозможности повернуть или отвести в сторону исследуемую конечность. Для получения снимков в типичной проекции использовали соответствующие наклоны кассеты и скашивание под углом

рентгеновской трубки, тем самым обеспечивая максимальную неподвижность исследуемой области во время съемки. Для этого больному придавали удобное положение и надежно фиксировали конечность.

Во время съемки с целью уменьшения лучевой нагрузки и улучшения качества получаемого изображения диафрагмировали пучок рентгеновского излучения. Рентгенография конечностей производилась с использованием отсеивающей решетки, после чего производилась маркировка снимка соответствующими буквами, указывающими правую и левую стороны при съемке плечевого и тазового пояса, правую или левую сторону при съемке различных отделов свободных конечностей. На снимке производились пометки, в каком положении они произведены (горизонтальном или вертикальном). Исследование производили в условиях естественной контрастности. Съемку осуществляли без усиливающих экранов, мягким излучением (30—60 кВ), без дополнительного фильтра, при фокусном расстоянии 65 – 70 см. При изучении мягких тканей тазового пояса и бедра, а в отдельных случаях также плечевого пояса, плеча и голени, применяли рентгенографию с усиливающими экранами, используя следующие технические условия съемки: 50—85 кВ, 50—70 мАс, фильтр — 2 мм алюминия.

Коронароангиография (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проводились пациентам по показаниям при поступлении в стационар (амбулаторно по показаниям). Перед проведением КАГ у пациента уточнялось наличие непереносимости новокаина и йод-содержащих препаратов. Исследование проводилось на ангиографическом аппарате ALLURAXperFD20 Philips 2012. Методика исследования начиналась с пункции бедренной или лучевой артерии под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 5-6 френч (Fr). Для селективной катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) применялся стандартный катетер Judkins left, а для селективной катетеризации правой коронарной артерии использовался стандартный катетер Judkins right. Контрастное вещество вводилось в объеме 6-8 миллилитров на одну

съемку. Для визуализации всех сегментов ЛКА использовали 4 проекции, а для ПКА не менее трех. Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялись при помощи физиологической станции «Solar» (General Electric, США). Затем коллегиально кардиолог и рентген-хирург принимали решение о необходимости и оптимальном способе выполнения ЧКВ. Дополнительная оценка ангиографической картины коронарного русла для объективизации тяжести поражения с учетом локализации и ряда морфологических показателей стенозов (окклюзии сосуда, бифуркационного поражения, устьевого стеноза, продольного атеросклеротического поражения, кальциноз, интракоронарного тромба и других) проводилось по шкале SYNTAX [151].

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей проводилось с определением толщины комплекса интима-медиа, наличия атеросклеротической бляшки. Толщина комплекса интима-медиа измерялась по задней стенке сосуда вблизи бифуркации. В норме показатель 0,9 – 1 и менее, если показатель превышен, это указывает на утолщение толщина комплекса интима-медиа (наличие доклинического атеросклероза). Если показатель более 1,3-1,5 мм указывает на сформированную атеросклеротическую бляшку. Исследование проводилось на аппарате Voluson E8 производства GE Healthcare.

2.3. Исследование концентрации матриксной металлопротеиназы-3 и матриксной металлоротеиназы-13 в сыворотке крови

Исследование концентрации ММП осуществлялось на 100 образцах. Забор крови проводился по стандартной методике на третьем амбулаторном этапе реабилитации, в спокойном состоянии пациента, в одно и тоже время в интервале между 7:30 и 9:30 при помощи вакутейнеров с консервантом Clotting Activator/Serum. Определение концентрации ММП-3 и ММП-13 производилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови. Использовалась пробирка для отделения сыворотки, затем образцы оставлялись на 2 часа свернуться при комнатной температуре. Центрифугирование проходило в течение 20 минут при ускорении 1000g. Для анализа использовались аликвотированные образцы при -20 градусах. Повторных циклов

заморозки - разморозки не было. Перед исследованием планшет, сорбированный антителами специфичными к ММП-3 и ММП-13, и образцы помещались в комнатные условия при температуре 18-25˚С до проведения анализа. Затем 1 мл растворителя для стандарта выдерживался 10 минут при комнатной температуре, аккуратно взбалтывался без образования пены. Концентрация стандарта составляет 80 нг/мл, эту концентрацию разводили до 20 нг/мл с подготовкой пробирок для последующего разведения. Для разведенных стандартов подготавливалось 7 лунок, 1 лунка для бланка (нулевой уровень), а также лунки для образцов. В каждую лунку необходимо добавить по 100 мкл разведенных стандартов, заклеить и инкубировать 2 часа при температуре 37˚С. Промывка лунок осуществлялась с помощью вошера «Atlantis 4» производства Великобритании. Для дальнейшей подготовки добавлялся детектирующий реагент В и стоп-реагент. После изменения цвета планшет помещался в ИФА ридер «Эксперт 96» производства Великобритании. Концентрация ММП рассчитывалась с помощью калибровочной кривой.

2.4. Молекулярно-генетическое исследование

Всем пациентам, включенным в исследование определялись генотипы ММП – 2, ММП – 3, ММП – 13 (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Ген	Локализация в хромосоме	Однонуклеотидный полиморфизм (SNP-ID)	Генотипы
ММП - 2	Chr16:55478465 GRCh38 38.1/141	rs2285053	CC, CT, TT
ММП - 3	Chr11: 1022845217 GRCh38 38.1/141	rs3025058	TT, TC, CC
ММП - 13	Chr11:10295580 GRCh38 38.1/142	rs2252070	TT, TC, CC

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) согласно инструкции производителя. Забор крови осуществляли с использованием вакуумных пробирок, содержащих нанесенный на стенки антикоагулянт ЭДТА-К3. Анализ осуществляли методом ПЦР «SNP-экспресс» в режиме реального времени. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации - с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В работе были использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Тест-ген» - «SNP-экспресс-РВ» (Россия). Рабочие смеси реагентов для амплификации готовились из расчета на 1 пробу 0,2 мкл красителя SYBR Green. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором «ДТ-96» автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результаты анализа каждого из образцов позволили дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля.

На первом этапе произведен расчет ожидаемых и наблюдаемых исследований частот генотипов для определения соответствия закону равновесия Харди-Вайнберга [113].

Дальнейший анализ включал изучение ассоциации факторов риска, анамнестических данных, данных ЭХО-КГ, коронарной анатомии, гиперхолестеринемии, характеристик ОА с отдельными полиморфизмами генов. Затем анализировались межгенные взаимодействия.

2.5. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2016, Statistica, версия 10.0 (StatSoft), а также языка R (http://cran.r-project.org). Теоретическое обоснование применяемых статистических методов исследования проводилось с помощью руководств Боровикова В., Халафяна А.А., Ребровой О.Ю. [15, 60, 77, 78]

Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака данные анализировались параметрическими методами статистики. В случае если распределение признака было ненормальным, применялись методы непараметрической статистики.

Для оценки различия между несколькими группами использовался дисперсионный анализ Крускалла-Уоллиса и медианный тест. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони или Т-критерий Стьюдента. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ-квадрат (χ^2) Пирсона, при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность, а также для измерения силы связи между двумя номинальными переменными рассчитывался коэффициент Крамера. Статистически значимыми считали различия при значениях $p<0,05$.

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов, теоретически ожидаемых по закону Харди-Вайнберга, оценивалось по критерию (χ^2) Пирсона, оценка ассоциаций рассчитывалась в значениях показателей ОШ (отношение шансов) и ОР (относительный риск):

ОР — отношение частоты изучаемого исхода среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием.

$$ОР = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

ОШ — отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 — его увеличению. ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

$ОШ = \frac{A/B}{C/D}$ Где A и B – число больных с наличием/отсутствием анализируемого генотипа; C и D – число лиц с наличием/отсутствием данного генотипа в сравниваемой группе.

Для построения прогностической модели использовался бинарный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением изучаемых признаков, проведенный при помощи языка R (http://cran.r-project.org). В диагностическую математическую модель включались лишь те показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с результирующим (зависимым) признаком.

Общая формула построения модели выглядела следующим образом:

$B = B_0 + B_1 * X_1 + \ldots + Bn*Xn$, где B – результирующий коэффициент исследуемого признака, а X – номинальные или количественные значения параметров, включаемых в модель. Визуальное отображение ОШ для каждого признака представлено в виде структур «forest plot». Для определения качества бинарной классификации анализировалась AUC (англ. area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. При интервале AUC=91-100% – качество модели расценивалось как отличное; при 81-90% – хорошее; 71-80% – среднее; при 61-70% – слабое и при интервале 50-60% – неудовлетворительное. Пороговая точка (cut-off value) на ROC-кривой позволила определить значение «p» математической модели, при котором можно говорить о наличии диагностируемого состояния (коронарного атеросклероза).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных остеоартрозом

В исследование вошли 100 пациентов с первичным полиостеоартрозом. Пациенты были разделены на 3 группы с учетом данных коронароангиографического и ультразвукового исследований. В первую группу вошли пациенты с верифицированным КА и документированной историей ИБС – 44 человека; вторая группа – пациенты с субклиническим атеросклеротическим поражением (отсутствие клинических проявлений, наличие гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек, занимающих менее 50% просвета сосуда по данным УЗДГ БЦА и нижних конечностей) – 10; третья группа – больные без верифицированного атеросклероза – 46. Клинические характеристики пациентов отражены в таблице 2.

В группе пациентов с верифицированным КА преобладали мужчины – на 54% больше по сравнению с группой исследуемых с субклиническим атеросклерозом (p=0,025), и на 71% больше (p=0,003) в отличие от когорты пациентов без верифицированного атеросклеротического поражения (рисунок 2).

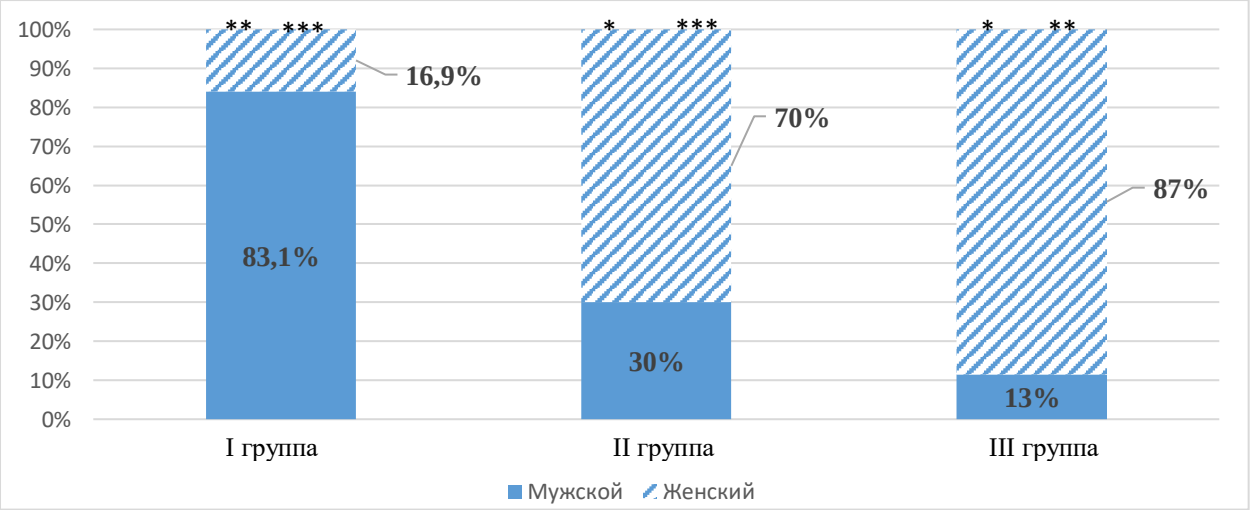

Рисунок 2. Распределение по полу пациентов включенных в исследование. * - достоверность различий относительно I группы, **- достоверность различий относительно II группы,*** - достоверность различий относительно III группы

Таблица 2

Клиническая характеристика больных остеоартрозом

Характеристики	I группа (n=44)	II группа (n=10)	III группа (n=46)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
1	2	3	4	5	6	7
Муж, n/%	37/83,1	3/30	6/13	**0,025**	**0,003**	**0,006**
Жен, n/%	7/16,9	7/70	40/87	**0,006**	**0,002**	**0,048**
Возраст, лет	48,79±5,01	47,9±5,74	44,32±5,4	0,1	0,074	0,064
Количество пораженных суставов, Me [25-й; 75-й пер-ли]	3 [3;4]	6 [4;8]	6 [5;10]	**0,035**	**0,048**	0,72
Длительность заболевания, лет, Me [25-й; 75-й пер-ли]	6 [4;8]	4,5 [1;8]	7 [3;10]	**0,037**	0,075	**0,028**
Возраст дебюта ОА, Me [25-й; 75-й пер-ли]	34 [30;42]	38 [32;44]	36 [31;48]	0,079	0,064	0,059

Продолжение таблицы 2

1	2		3	**4**	5	6	7
Рентгенологическая стадия, n/%	I	0	1/10	4/8,7	0,41	0,13	0,64
	II	26/59	8/80	37/80,3	0,97	**0,048**	0,68
	III	18/41	1/10	5/11	0,064	**0,0025**	0,63
Наличие синовита, n/%	20/45,5		3/30	10/21,74	0,61	**0,016**	0,69
ИМТ, кг/м^2 (M±SD)	25,48±1,35		23,9±2,9	24,43±2,78	0,07	0,061	0,05
Курение n/%	24/54,5		3/30	8/17,4	**0,045**	**0,005**	**0,003**
АГ n/%	38/86,4		5/50	16/34,8	**0,038**	**0,049**	**0,025**
Терапия хондропротекторами, n/%	8/18,18		3/30	25/54,34	**0,022**	**0,017**	**0,034**
Терапия НПВС, n/%	25/56,8		7/70	28/60,86	0,34	0,9	0,12

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$ (выделены жирным шрифтом). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD, а также медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

При анализе возрастного распределения исследуемых больных выяснено, что в группах пациентов не было значимых отличий.

У обследуемых больных преобладал полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных (51,1%), тазобедренных (16,7%) и мелких суставов кистей (12,2%), рентгенологически 2-3 стадии по Келлгрену у 94,4% пациентов. Средняя длительность течения ОА у пациентов без верифицированного атеросклероза была в полтора раза выше при сравнении с группой пациентов, имеющих субклиническое атеросклеротическое поражение (p=0,028) и в 1,3 раза выше, чем в группе пациентов со значимым коронарным атеросклерозом (p=0,028).

Обследуемые пациенты достоверно не различались по возрасту дебюта ОА, который в среднем составил от 30 до 48 лет.

При анализе наличия синовита в анамнезе у исследуемых больных выяснено, что у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом он встречался в 2 раза чаще по сравнению с группой без атеросклеротического поражения (p=0,016).

Среди исследуемых, процент курящих был выше в I группе больных на 25% по сравнению со второй группой (p=0,045), и на 38% по сравнению с III группой (p=0,003). Этот факт согласуется с известными факторами риска развития ССЗ (рисунок 3).

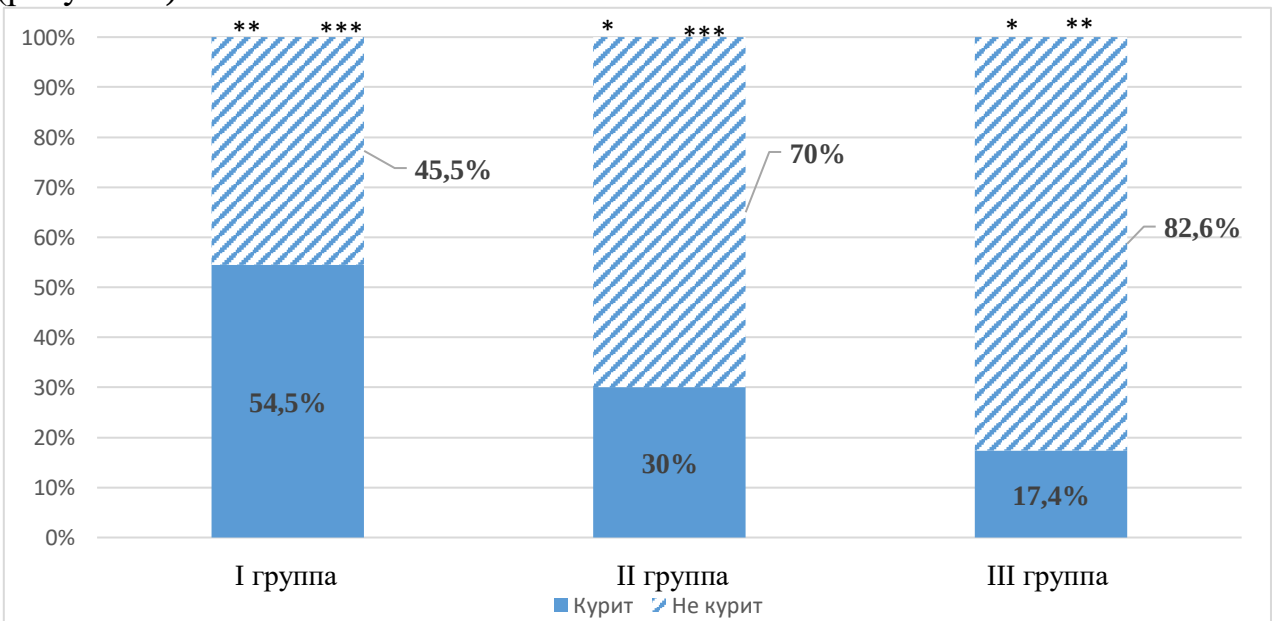

Рисунок 3. Распределение курящих пациентов включенных в исследование. * - достоверность различий относительно I группы, **- достоверность различий относительно II группы,*** - достоверность различий относительно III группы

При анализе ИМТ у исследуемых пациентов выяснено, что данный показатель значимо не различался между группами.

В группе пациентов с коронарным атеросклерозом артериальная гипертензия (АГ) встречалась чаще в 1,73 раза в сравнении со второй группой (p=0,025) и в 2,48 раза чаще, чем в когорте пациентов без атеросклеротического поражения (p=0,049). Следует отметить, что у всех пациентов с АГ повышение АД в анамнезе не превышало 2 степени, и были достигнуты целевые значения АД на регулярной антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ (54%), блокаторы рецепторов к ангиотензину (46%) и диуретики (38%) - рисунок 4)

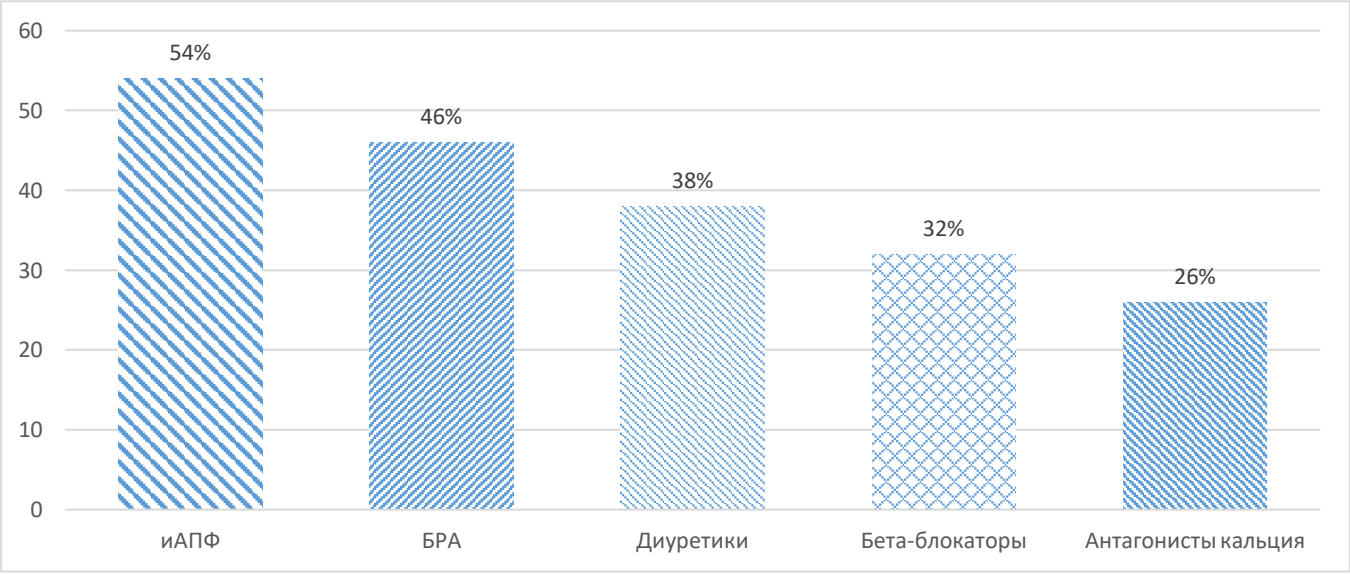

Рисунок 4. Терапия, принимаемая для коррекции АГ у исследуемых пациентов

При изучении потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВС) в связи с артралгиями выяснено, в обследуемых группах она составляла от 56,8 % до 70% и достоверно не различалась, прием был нерегулярным (чаще всего использовались диклофенак, ортофен, нимесулид). Наибольшая приверженность пациентов к терапии SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), в частности (терафлекс, артра) выявлена в группе пациентов без верифицированного атеросклероза – 54%, что в 2,9 и 1,8 раза превосходит I и II группы соответственно (p<0,05) (рисунок 5).

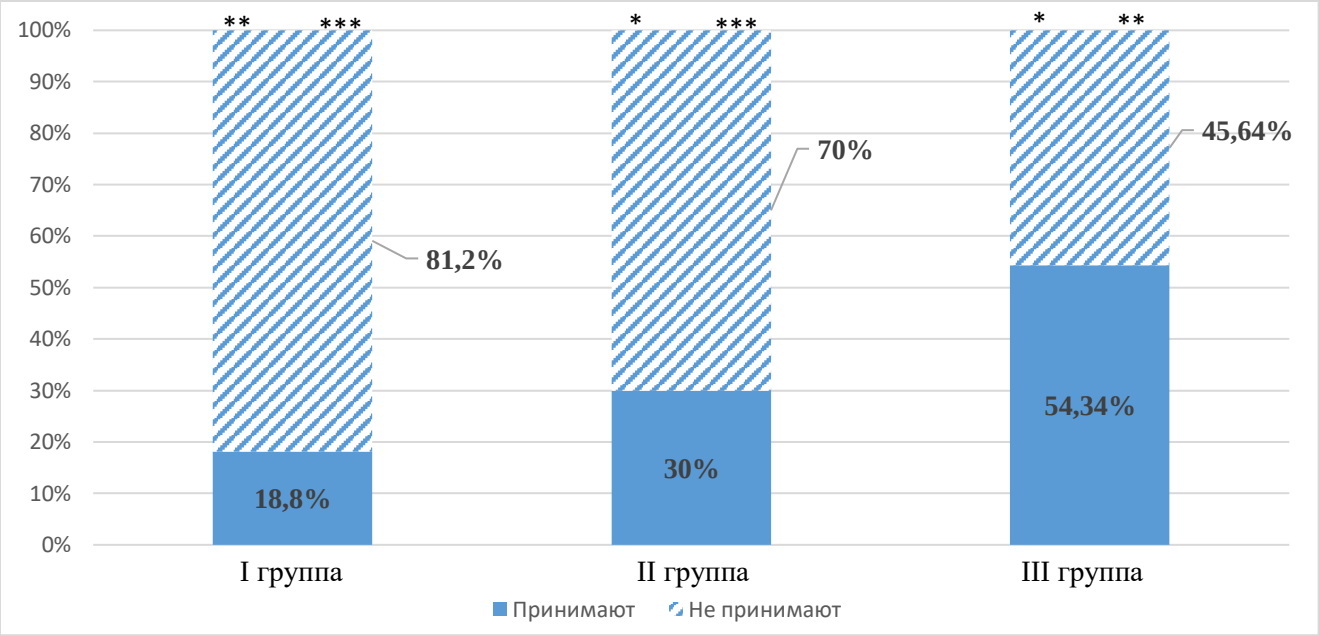

Рисунок 5. Приверженность к терапии хондропротекторами * - достоверность различий относительно I группы, **- достоверность различий относительно II группы,*** - достоверность различий относительно III группы

Таким образом, пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, терапии НПВС; тогда как длительность течения ОА была выше во II и III группах. В группе больных, страдающих ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом преобладали курящие пациенты, практически не применявшие SYSADOA, с наличием АГ и синовита в анамнезе, по гендерному составу было больше мужчин. Этот факт согласуется с данными о том, что коронарный атеросклероз и как следствие ишемическая болезнь сердца (ИБС) развивается в среднем на 7-10 лет раньше у мужчин, чем у женщин [61].

3.2. Особенности липидного спектра у пациентов с первичным остеоартрозом

В настоящее время немаловажную роль в прогрессировании атеросклеротического поражения отводят дисфункции эндотелия и перекисному окислению липидов с формированием ХС - ЛПНП [36, 41]. Можно предположить влияние окислительного стресса на состояние межклеточного матрикса, маркерами

которого являются ММП и их тканевые ингибиторы в плазме крови, но этот процесс остается еще недостаточно изученным.

В нашем исследовании при оценке показателей липидного спектра у больных первичным полиостеоартрозом (табл. 3) выявлены значимые различия по уровню ХС - ЛПНП и ТГ. Показатели ХС - ЛПНП были выше в группе пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом по сравнению с больными без атеросклероза на 18,3%. Максимальный уровень ХС - ЛПНП составил 5,24 ммоль/л и 4,29 ммоль/л соответственно. Также данный показатель был выше в 1,39 раз в группе пациентов с субклиническим атеросклеротическим поражением при сравнении с пациентами без верифицированного атеросклероза. Максимальный уровень ХС - ЛПНП в группе больных субклиническим атеросклерозом составил 5,97 ммоль/л.

Таблица 3

Показатели липидного спектра у пациентов с первичным полиостеоартрозом, Me [25-й; 75-й пер-ли]

Показатели ммоль/л	I группа (n=44)	II группа (n=10)	III группа (n=46)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
1	2	3	4	5	6	7
ОХС	4,55 [3,64;5,25]	4,10 [3,2;5,3]	4,23 [3,63;4,85]	0,48	0,32	0,27
ХС - ЛПНП	3,17 [2,77;4,04]	2,46 [2,37;3,04]	2,54 [1,98;3]	0,53	**<0,01**	**0,024**
ХС - ЛПОНП	0,36 [0;0,66]	0,20 [0;0,55]	0,28 [0;0,98]	0,12	0,14	0,45
ХС - ЛПВП	0,925 [0,69;1,14]	0,95 [0,67;1,2]	0,91 [0,75;1,14]	0,96	0,88	0,95
ТГ	1,23 [0,26;1,6]	1,30 [0,18;2]	1,04 [0,33;1,7]	0,73	**0,02**	0,22

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$ (выделены жирным шрифтом). Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

При сравнении уровня ТГ у обследованных пациентов, данный показатель был выше в группе пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом 1,23 [0,26;1,6] ммоль/л, по сравнению с больными без верифицированного атеросклероза 1,04 [0,33;1,7] ммоль/л, что на 13,3% больше (p=0,02).

При анализе гиполипидемической терапии у обследуемых больных ОА и КА выяснено, что пациенты получали ее лишь в 27% случаев (12 человек), только препараты группы статинов. Вторая и третья группы пациентов гиполипидемическую терапию не принимали. Коррекция липидного спектра проводилась следующими гиполипидемическими препаратами: симвастатин, аторвастатин, розувастатин, в максимальных дозировках 10 мг для розувастатина и 20 мг для симвастатина и аторватстатина. Процентное распределение назначаемых препаратов из группы статинов представлено на рисунке 6.

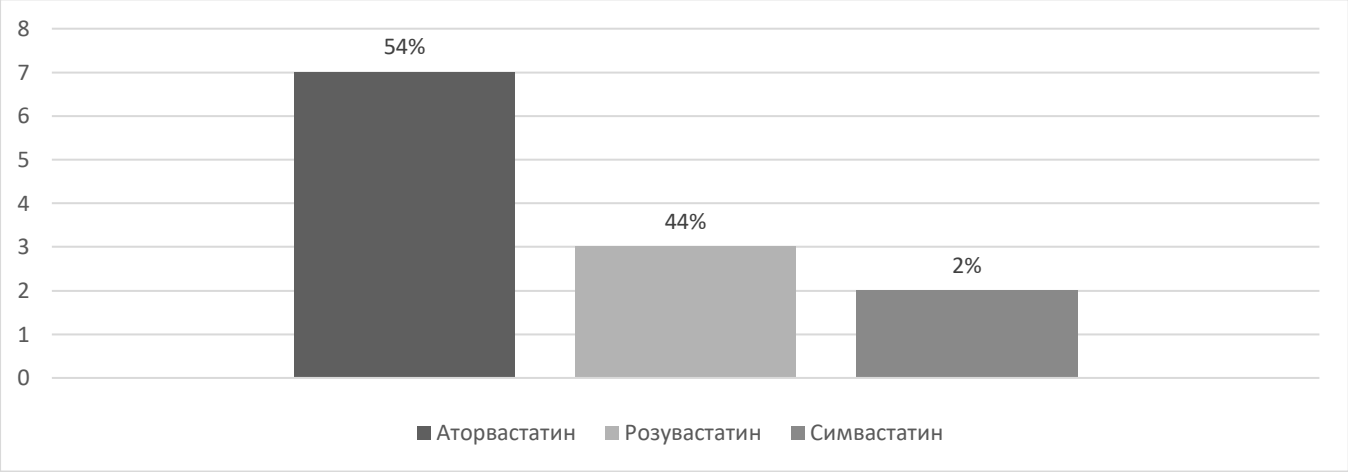

Рисунок 6. Особенности терапии статинами у пациентов с ОА и коронарным атеросклерозом

Таким образом, в группе пациентов с ОА и коронарным атеросклерозом показатели ТГ и ХС – ЛПНП превышали таковые в группе без верифицированного атеросклероза. Выявлено использование недостаточных доз статинов, а также низкой приверженности больных к лечению.

3.3. Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом

Коронарная ангиография является «золотым стандартом» в оценке состояния коронарных артерий. Основными задачами КАГ являются: оценка особенностей

коронарной анатомии, выявление и определение степени сужения коронарных артерий, а также определение возможности проведения различных типов оперативной реваскуляризации миокарда: эндоваскулярного лечения или аортокоронарного шунтирования.

После проведения коронароангиографического исследования для изучения объема поражения коронарного русла используется шкала SYNTAX (syntaxscore.com), которая разрабатывалась на основании данных одноименного крупномасштабного исследования [151], в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных с трехсосудистым поражением и поражением ствола ЛКА. При расчете данные интерпретируются следующим образом: SYNTAX ≤ 22 баллов – предпочтительнее ЧКВ SYNTAX 23-32 баллов – предпочтительнее АКШ, однако в некоторых случаях может рассматриваться ЧКВ. SYNTAX ≥ 33 баллов – рассматривается только АКШ.

Пациенты I группы направлялись в стационар со следующими диагнозами: инфаркт миокарда с зубцом Q в 45,4% случаев, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – 20,4%, прогрессирующая стенокардия – 34,2%. После уточнения диагноза (проведения тропонинового теста, ЭКГ в динамике, ЭХОКГ, коронароангиографического исследования), заключительный диагноз звучал следующим образом: ИМ с зубцом Q – 84%, ИМ без зубца Q – 9,2%, прогрессирующая стенокардия – 6,8%.

По результатам коронароангиографического исследования, а также дополнительных расчетов по шкале SYNTAX 13,6% пациентов набрали ≥ 33 баллов и им было рекомендовано проведение аорто-коронарного шунтирования, остальным проведено ЧКВ со стентированием.

При изучении особенностей поражения коронарного русла у пациентов в группе с верифицированным коронарным атеросклерозом (n=44) выяснено, что преобладающим был правый тип кровотока (рисунок 7).

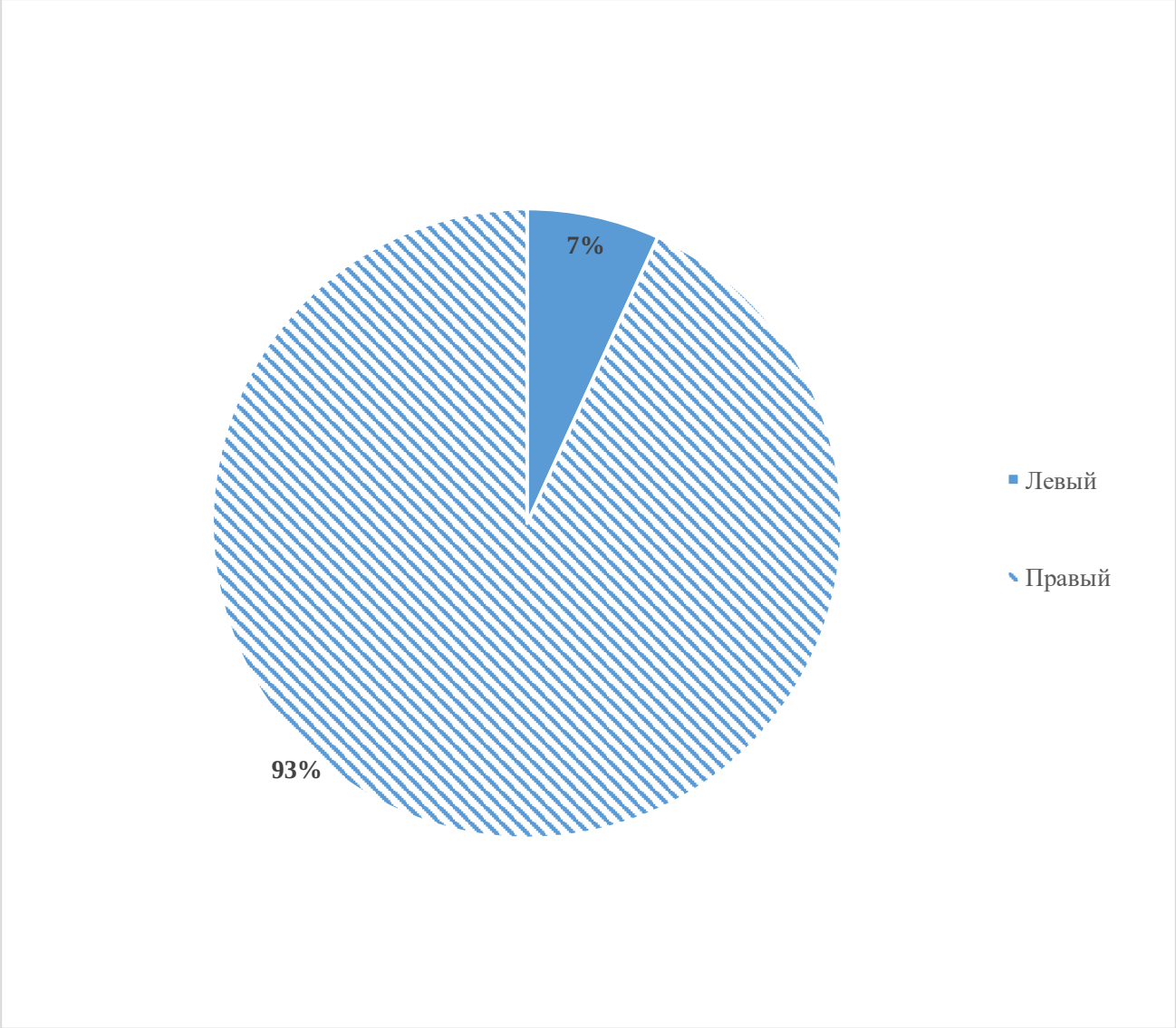

Рисунок 7. Тип коронарного кровотока по данным КАГ у пациентов с ОА и коронарным атеросклерозом

При изучении локализации поражения коронарного русла отмечено, что наибольший процент атеросклеротического поражения приходился на ствол левой коронарной артерии, и ее ветви. При сравнении частоты атеросклеротического поражения коронарного русла выяснено, что наиболее часто (39% случаев) поражалась передняя нисходящая артерия (ПНА).

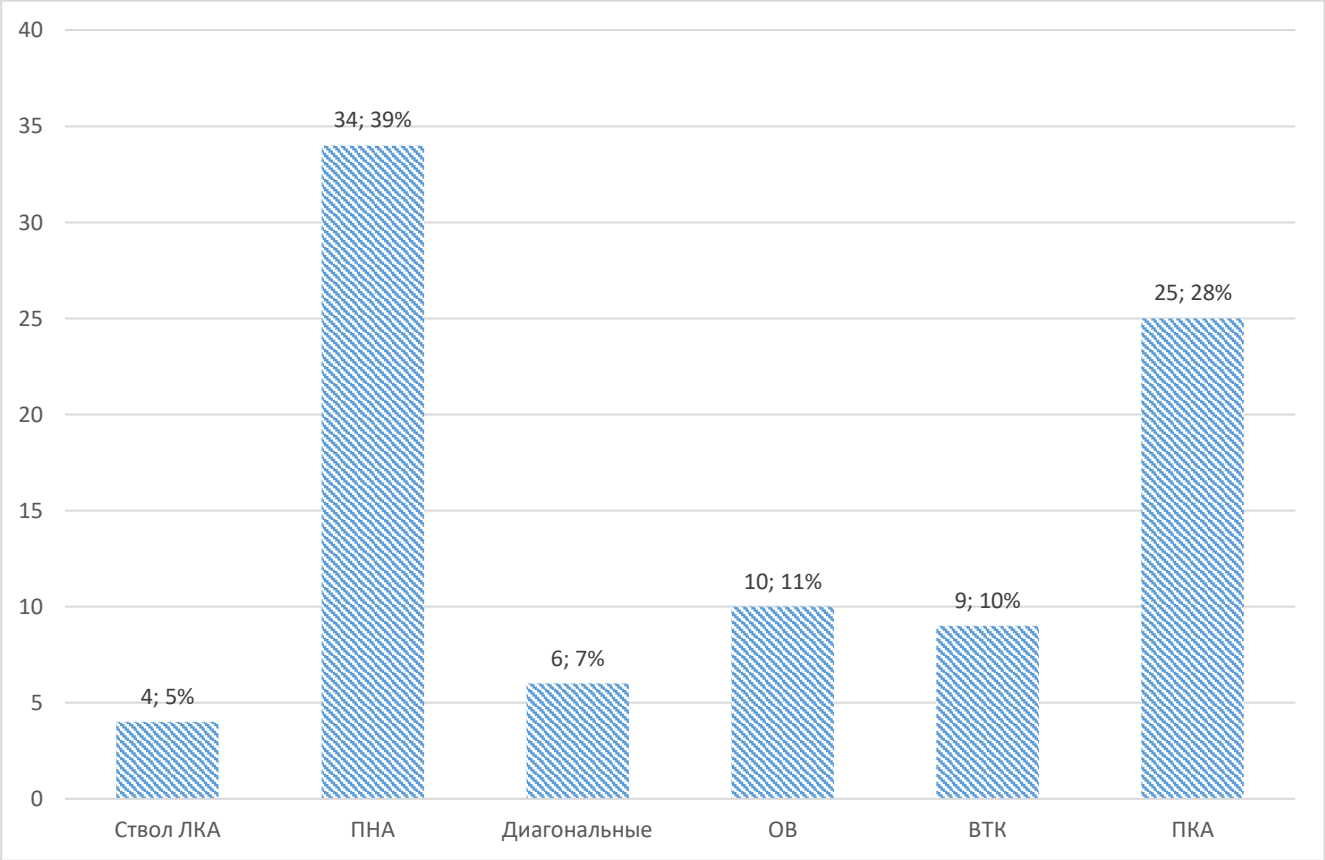

Рисунок 8. Локализация поражения коронарного русла у пациентов с ОА и верифицированным атеросклерозом. Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, Диагональные- диагональные ветви ПНА, ОВ – огибающая ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия

Анализ полученных данных продемонстрировал, что в обеих частях коронарного русла у пациентов преобладал гемодинамически значимый атеросклероз от 50% до 100% поражения сосуда (рисунок 9,10). Субокклюзия в правой части коронарного русла встречалась в 1,73 раза чаще, что составило 59% в структуре гемодинамически значимых случаев поражения.

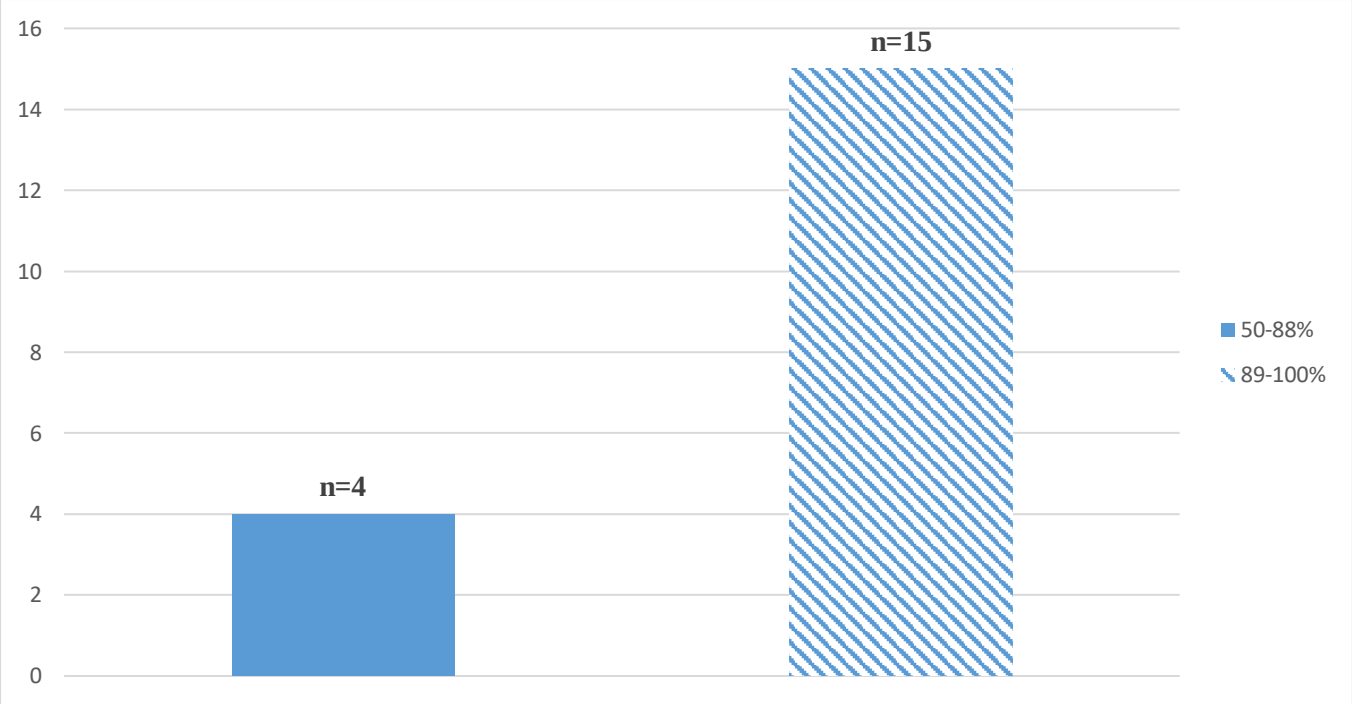

Рисунок 9. Выраженность поражения атеросклерозом левой части коронарного русла
Примечание. n – абсолютное количество пациентов.

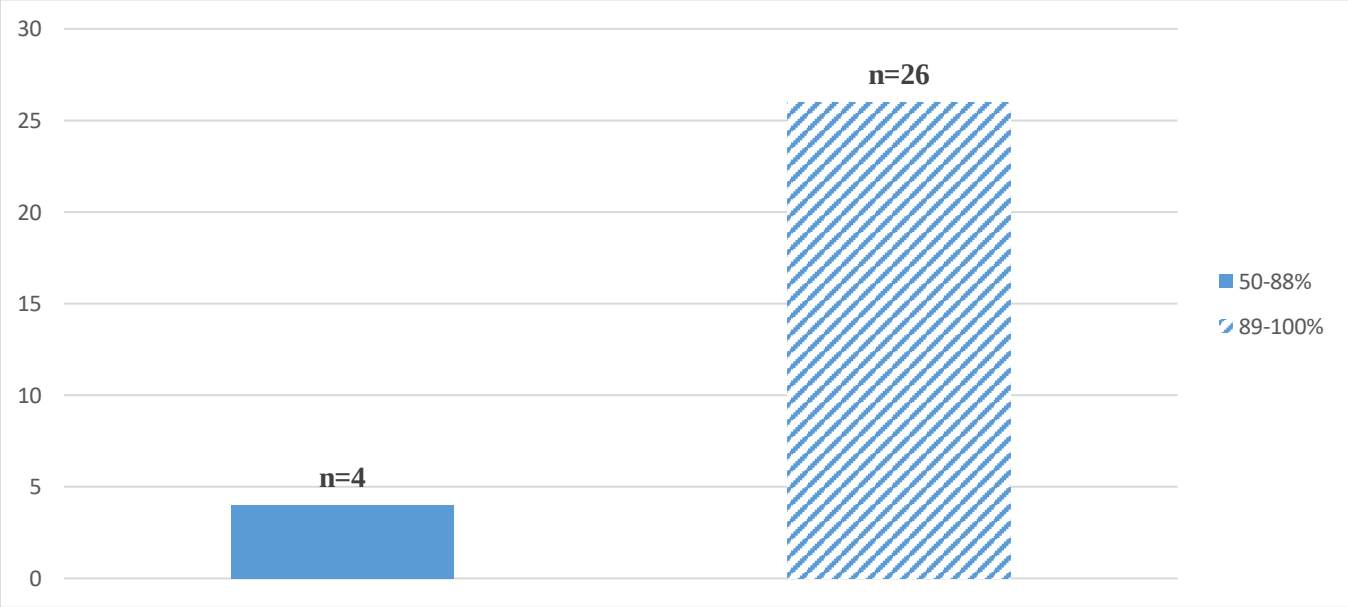

Рисунок 10. Выраженность поражения атеросклерозом правой части коронарного русла
Примечание. n – абсолютное количество пациентов.

Таким образом, при изучении особенностей поражения коронарного русла выяснено, что у всех исследуемых пациентов имело место гемодинамически значимое поражение коронарных артерий с вовлечением от 2 до 4 ветвей, наиболее часто поражалась ПНА - 39% случаев.

3.4. Содержание в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ -3 и -13 у пациентов с первичным остеоартрозом

При исследовании сывороточных концентраций ММП выявлено их повышение в группе пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне ОА для ММП-3 на 4,8% ($p<0,05$) и на 34,9% соответственно для ММП-13 ($p<0,05$) по сравнению с больными ОА без коронарного атеросклероза (табл.5). Максимальная концентрация ММП-3 в данной группе составила 188000 пг\мл и ММП-13 - 520,4 пг\мл.

Таблица 5

Показатели сывороточной концентрации ММП-3 и -13 у больных с первичным полиостеоартрозом

Конц-я пг/мл	I группа (n=44)	II группа (n=10)	III группа (n=46)	p_{I-II}	p_{II-III}	p_{I-III}
ММП-3	85900 [49900;114700]	93550 [51250;110550]	81775 [64200;115250]	0,23	0,07	**0,046**
ММП-13	182,10 [101,15;300,9]	194,60 [141,80;224,2]	118,49 [85,83;265,9]	0,08	0,06	**0,007**

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0,05$ (выделены жирным шрифтом). Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии ММП при атеросклеротических повреждениях и их особый вклад в ослабление стенки сосудов и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Исследования показывают, что имеется тенденция к повышению уровней транскрипции ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12 в атеросклеротических бляшках [24, 64]. Кроме того, ММП-3 активирует другие ММП, включая ММП-1,-7,-8,-9 и -13, которые также играют важную роль в атерогенезе [1]. Найденные ММП часто связаны с воспалительными клетками, такими как макрофаги или Т-лимфоциты. Макрофаги в составе бляшки вследствие воздействия патологических факторов (артериальная гипертензия и т.д.) могут высвобождать ряд эндопептидаз, в том числе, исследованные нами ММП-3 и ММП-13 [27]. Данные компоненты воспаления способны разрушать волокна коллагена, приводя к возникновению дефектов покрышки атеросклеротической бляшки [42, 131], увеличивая концентрацию ММП в сыворотке крови. Эндопептидазы внутри пораженных суставов высвобождаются хондроцитами, поддерживая каскад неспецифического низкоинтенсивного воспаления и определенные уровни ММП в синовиальной жидкости. При этом в кровотоке отмечается более низкий уровень ММП.

Таким образом, у пациентов с первичным остеоартрозом и значимым коронарным атеросклерозом выявлено увеличение сывороточной концентрации ММП - 3, - 13, что возможно объясняется взаимоотягощением двух коморбидных заболеваний, приводящих к интенсификации процессов субклинического воспаления.

3.5. Особенности распределения генотипов матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 у пациентов с первичным остеоартрозом

Известно, что уровень иммунной реактивности организма закреплен генетически, а однонуклеотидные замены (SNP) в смысловых частях генов, отвечающих за синтез интерлейкинов и ММП, часто влияют на такие характеристики, как изменение третичной структуры белка, стабильность его связывания с субстратом и промежуточными метаболитами, на посттрансляционную модификацию,

аллостерическое регулирование и температурный оптимум активности. При этом функциональный спектр активности таких белков может резко меняться от практически нейтрального эффекта генетического полиморфизма до полного нарушения функции соответствующего белкового продукта, т. е. в определенных условиях некоторые генетические полиморфизмы могут предрасполагать либо, наоборот, препятствовать проявлению различных заболеваний [22].

В серии исследований показано, что деградация внеклеточного матрикса металлопротеиназами играет большую роль в патогенезе ССЗ (атеросклероз, рестеноз, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, ХСН, аневризма аорты) [56]. Доказано, что ММП, которые экспрессируются в миокарде и принимают участие в деградации внеклеточного матрикса сердца, являются определяющим фактором ремоделирования миокарда [48]. Установлено, что кардиальные ММП синтезируются фибробластоподобными клетками и кардиомиоцитами преимущественно в латентной форме; их экспрессия и активация повышаются при патологических процессах, протекающих в миокарде.

Многие ММП (в том числе -2, -3, -13) в норме экспрессируются на низком уровне в суставной ткани, в то время как эта экспрессия значительно увеличивается при артрите. При развитии ОА провоспалительные цитокины (TNF-α и IL-1β), связываясь с соответствующими рецепторами хондроцитов, активируют сигнальные пути, приводя к гиперактивации экспрессии матриксных металлопротеиназ [26]. Экспрессия ММП - 13 преобладает в хондроцитах [26], но из множества ММП уровень ММП-3 был чрезвычайно высоким в синовиальной жидкости пациентов и с ОА, и с ревматоидным артритом [1].

Анализ полученных данных показал, что распределение частоты генотипов и аллелей в группах исследуемых пациентов для изучаемых полиморфных маркеров соответствовало закону Харди-Вайнберга. При сравнении генотипов данного полиморфизма полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено. Следовательно, результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов ММП - 2 представлено в таблице 6.

Таблица 6

Соответствие закону Харди – Вайнберга распределения генотипов в гене ММП - 2 rs3025058 T/C у пациентов с ОА

Генотипы в гене ММП 2 rs2285053 C/T	I группа (n=44)				p	III группа (n=46)				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%	0,7	Абс.	%	Абс.	%	0,5
CC	34	77,27	34,57	78,6		32	69,56	33,06	71,7	
CT	10	22,72	8,86	20,14		14	30,43	11,87	26	
TT	0		0,57	1,26		0		1,06	2,3	

Примечание. Соответствие континууму Харди-Вайнберга при p>0,05.

Молекулярно-генетические исследования выявили, что носительство гомозиготного аллеля C полиморфизма (rs2285053 C/T) гена ММП - 2 в группах пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом встречалось в 77,27% (таблица 6). При анализе исходных данных в исследуемых группах, не было выявлено разницы между генотипами. Гомозиготный мутантный вариант T/T гена ММП – 2 не встречался. Расчет отношения шансов и отношения рисков для генотипа ММП - 2 представлен в таблице 7. Примечательно, что распространенность аллелей C и T одинакова среди пациентов с коронарным атеросклерозом и без него (p=0,08).

Таблица 7

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП 2 rs2285053 C/T у пациентов с ОА

Группы Генотипы и аллели n(%)	I группа (n=44)	III группа (n=46)	χ^2/ p_{I-III}
CC	34 (77,27) ОР=1,23 ОШ=1,49	32 (69,56)	0,56
CT	10 (22,72) ОР=0,8 ОШ=0,67	14 (30,43)	
TT	-	-	-
C	78 (88,6) ОР=0,45 ОШ=1,4	78 (84,8)	0,58
T	10 (11,4)	14 (15,2)	

Примечание. Статистически значимые различия при p<0,05.

ОР - риск развития коронарного атеросклероза при данном генетическом маркере по сравнению с группой без коронарного атеросклероза;

ОШ – отношение шансов того, что при данном генетическом маркере разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что событие не произойдет

При сравнении генотипов данного полиморфизма полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено. Следовательно, результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая. Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов ММП - 3 представлено в таблице 8.

Таблица 8

Соответствие закону Харди – Вайнберга распределения генотипов в гене ММП - 3 rs3025058 T/C у пациентов с ОА

Генотипы в гене ММП 3 rs3025058 T/C	I группа (n=44)				p	III группа (n=46)				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%	0,2	Абс.	%	Абс.	%	0,2
CC	26	59	27,84	63,3		27	58,69	28,96	65,8	
CT	18	41	14,32	32,54		19	41,31	15,08	32,8	
TT	0		1,84	4,16		0		1,96	1,4	

Примечание. Соответствие континууму Харди-Вайнберга при p>0,05.

Сравнительное исследование частот генотипов полиморфных локусов ММП – 3 продемонстрировало, что носительство гомозиготного аллеля Т полиморфизма (rs3025058 T/C) гена ММП - 3 и гетерозиготного варианта генотипа T/C практически равно распределилось в группах пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него (таблица 9). В группе пациентов с субклиническим атеросклерозом исследуемых с гомозиготным вариантом T/T было больше в сравнении с остальными группами и составило 80%. Гомозиготный мутантный вариант C/C гена ММП – 3 не встречался (таблица 9). При анализе исходных данных в исследуемых группах, не было выявлено разницы между генотипами. Влияние аллеля С на наличие коронарного атеросклероза у исследуемых пациентов не доказано. Расчет отношения шансов и отношения рисков для генотипа ММП - 3 представлен в таблице 9, достоверного преобладания распространенности аллелей и генотипов среди исследуемых групп не выявлено.

Таблица 9

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП - 3 rs3025058 T/C у пациентов с ОА

Группы Генотипы и аллели n(%)	I группа (n=44)	III группа (n=46)	χ^2/ p_{I-III}
TT	26 (59) ОР=1 ОШ=1,02	27 (58,69)	0,87
TC	18 (41) ОР=0,99 ОШ=0,98	19 (41,31)	
CC	-	-	-
T	70 (79,54) ОР= 1 ОШ=1,01	73 (79,34)	0,88
C	18 (20,46)	19 (20,66)	

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$.

ОР - риск развития коронарного атеросклероза при данном генетическом маркере по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ОШ – отношение шансов того, что при данном генетическом маркере разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что событие не произойдет

При сравнении генотипов данного полиморфизма полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено. Следовательно, результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая. Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов ММП - 13 представлено в таблице 10.

Таблица 10

Соответствие закону Харди – Вайнберга распределения генотипов в гене ММП - 13 rs2252070 T/C у пациентов с ОА

Генотипы в гене ММП 3 rs3025058 T/C	I группа (n=44)				p	III группа (n=46)				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%	0,3	Абс.	%	Абс.	%	0,8
CC	14	31,81	16,57	37,6		26	56,52	25,13	54,6	
CT	26	59,1	20,86	47,4		16	34,78	17,7	38,4	
TT	4	9,09	6,57	15		4	8,7	3,13	7	

Примечание. Соответствие континууму Харди-Вайнберга при p>0,05.

При изучении полиморфизма (rs2252070 T/C) гена ММП – 13 выявлено, что носительство гомозиготного полиморфизма TT гена ММП - 13 (таблица 11) выше в группе пациентов без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,9 раз при сравнении с группой пациентов с верифицированным КА, где распространенность данного генотипа составило лишь 31,81% (p=0,031).

Гетерозиготный вариант генотипа T/C чаще встречался в группе пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом – 59,1%, что в 1,7 раз чаще, чем в группе без коронарного атеросклероза (p=0,036). Расчет отношения шансов и отношения рисков для генотипа ММП - 13 представлен в таблице 10. Носительство генотипа ММП – 13 TC в 2,7 раза повышает риск развития КА.

Таблица 11

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП - 13 rs2252070 T/C у пациентов с ОА

Группы Генотипы и аллели, n(%)	I группа (n=44)	III группа (n=46)	χ^2/ p_{I-III}
TT	14 (31,81) ОР=0,58 ОШ=0,36	26 (56,52)	**0,031**
TC	26 (59,1) ОР=1,65 ОШ=2,7	16 (34,78)	**0,036**
CC	4 (9,09) ОР=1,02 ОШ=1,05	4 (8,7)	0,76
T	54 (61,36) ОР=0,83 ОШ=0,56	68 (73,9)	0,1
C	34 (38,64)	24 (26,1)	

Примечание. Статистически значимые различия при p<0.05 (выделены жирным шрифтом).ОР - риск развития коронарного атеросклероза при данном генетическом маркере по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ОШ – отношение шансов того, что при данном генетическом маркере разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что событие не произойдет

Таким образом, у больных первичным остеоартрозом в сочетании с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом носительство гомозиготного полиморфизма Т гена ММП – 13 (rs2252070), вероятнее всего, носит протективный характер, тогда у носителей гетерозиготного варианта полиморфизма ММП – 13 (rs2252070 T/C) в 2,7 раза повышает риск развития

клинически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с остеоартрозом. Не выявлено отличий по распространенности полиморфизмов ММП – 2, - 3 между группами пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него.

3.6. Особенности сывороточных уровней матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в зависимости от распределения генотипов у пациентов с первичным остеоартрозом

Существует несколько факторов, регулирующих активность ММП, к ним относятся: экспрессия генов, секреция и локализация ферментов, активация, супрессия и деградация ММП. Уровень сывороточной концентрации ММП обеспечивается широким спектром клеток и тканей, таких как: нейтрофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные, эпителиальные и гладкомышечные клетки, а также клетки различных опухолевых образований [43]. Изменение тканеспецифичной продукции протеаз выявлено при различных заболеваниях, в том числе при ОА и сердечно-сосудистой патологии.

При исследовании сывороточной концентраций ММП – 3 rs3025058 T/C (таблица 12,14) в зависимости от генетического варианта не выявлено значимых различий между группами исследуемых пациентов. Также при исследовании сывороточной концентраций ММП - 13 rs2252070 T/C (таблица 13,15) в зависимости от генетического варианта не выявлено значимых различий между группами исследуемых пациентов.

Таблица 12

Сывороточные концентрации ММП - 3 rs3025058 T/C у больных первичным полиостеоартрозом (пг/мл)

Группы пациентов	Концентрация у носителей генотипа TT, Me [25;75 пер-ли]	Концентрация у носителей генотипа TC, Me [25;75 пер-ли]
I группа (n=44)	n=26 102861,2 [72600;127950]	n=18 77153,9 [56900;91500]
II группа (n=10)	n=8 78823,4 [51250;110550]	n=2 78500 [41850;115150]
III группа (n=46)	n=27 89895,9 [49900;127150]	n=19 77117,7 [58800;112200]
p_{I-II}	0,9	0,82
p_{II-III}	0,94	0,76
p_{I-III}	0,64	0,88

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$. Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

Таблица 13

Сывороточные концентрации ММП - 13 rs2252070 T/C у больных первичным ОА (пг/мл)

Группы пациентов	Концентрация у носителей генотипа TT, Me [25;75 пер-ли]	Концентрация у носителей генотипа TC, Me [25;75 пер-ли]	Концентрация у носителей генотипа CC, Me [25;75 пер-ли]
1	2	3	4
I группа (n=44)	n=14 213 [182,2;289,5]	n=26 210,38 [93,75;312,2]	n=4 139,7 [13;166,4]
II группа (n=10)	n=6 195,9 [141,8;224,2]	n=4 173,92 [137,8;210,05]	0

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
III группа (n=46)	n=26 167,4 [82,62;231,6]	n=16 174,68 [63,78;313,5]	n=4 96,32 [48,49;97,6]
p_{I-II}	0,85	0,98	-
p_{II-III}	0,74	0,64	-
p_{I-III}	0,78	0,37	0,65

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$. Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

Таблица 14

Сывороточные концентрации ММП - 3 rs3025058 T/C
у больных первичным полиостеоартрозом (пг/мл)

Генотип	Концентрация у носителей генотипа, Me [25;75 пер-ли]	p_{I-II}
TT	n=61 102100 [66325;124425]	0,92
TC	n=39 74800 [56900;110950]	0,84

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$. Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

Таблица 15

Сывороточные концентрации ММП - 13 rs3025058 T/C
у больных первичным полиостеоартрозом (пг/мл)

Генотип	Концентрация у носителей генотипа, Me [25;75 пер-ли]	p_{I-II}
TT	n=46 102861,2 [72600;127950]	0,74
TC	n=46 78823,4 [51250;110550]	0,82
CC	n=8 78823,4 [51250;110550]	0,78

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$. Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

Таким образом, при анализе сывороточной концентрации ММП – 3, - 13 в зависимости от особенностей полиморфизмов ММП – 2 rs2285053, ММП – 3 rs3025058, ММП – 13 rs2252070 между группами пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него отличий не выявлено.

3.7. Прогнозирование развития коронарного атеросклероза при первичном остеоартрозе

Нами был проведен бинарный логистический анализ при помощи языка R (http://cran.r-project.org) для оценки влияния (определения независимых факторов прогноза) изученных параметров на развитие коронарного атеросклероза у пациентов с ОА. Для создания модели использовался метод логистической регрессии с последовательным исключением факторов, наиболее достоверные данные получены при объединении групп пациентов без верифицированного коронарного атеросклероза и пациентов с наличием субклинического атеросклероза.

Путем отбора методом исключения нами были оставлены факторы, обладающие наибольшей достоверностью.

Результаты регрессионного анализа показали (таблица 16), что среди изученных генотипов наиболее тесно связанным с прогнозом развития коронарного атеросклероза оказался генотип ММП-13 ТС. В модели использовался натуральный тип кодирования генов по принципу наличия/отсутствия выбранного генотипа. То есть выбранный генотип принимал значение «1» при наличии его у пациента, соответственно «0» - отсутствие выбранного генотипа. Путем отбора методом исключения нами были оставлены факторы, обладающие наибольшей достоверностью.

Точность предсказания увеличивалась при наличии данных об АГ, курении, рентгенологической стадии, наличии синовита в анамнезе а также терапии SYSADOA. Результаты регрессионного анализа показали, что наиболее тесно связанным с прогнозом развития коронарного атеросклероза оказался генотип ММП-13. Высокий шанс (ОШ = 5,3 [1,52-22,5]) развития атеросклероза демонстрирует наличие гетерозиготного полиморфизма (ММП13 ТС) (таблица 14). При наличии других показателей в дополнение к уже отобранным, не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности.

Таблица 16

Натуральная модель развития коронарного атеросклероза при ОА

Предиктор	Коэффициент	ОШ [95% ДИ]	Wald χ^2	p
1	2	3	4	5
КОНСТАНТА	- 5,585	0,00375 [0,000135-00,0626]	13,05	0,0003
ММП13 ТС	1,668	5,3 [1,52-22,5]	5,086	0,0136
ММП13 СС	0,2127	1,24 [0,135-11,2]	0,037	0,847
Рентген-стадия	1,258	3,52 [1,1-12,8]	4,188	0,04

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
Терап ХП	- 2,28	0,102 [0,0229-0,367]	10,659	0,001
Синовит	1,317	3,73 [1,09-14,4]	4,094	0,043
АГ	2,752	15,7 [4,47-70,2]	15,801	0,00007
КУРЕНИЕ	1,21	3,35 [1,05-11,6]	3,998	0,04

Примечание. Статистически значимые различия при $p<0.05$.

Графически влияние факторов, включенных в модель, отображено (рис.10) в виде древовидного графика (forest plot). На изображении четко видно, что такие показатели как: наличие АГ, курение, генотип ММП-13 ТС, а также наличие синовита в анамнезе направляют результат модели в сторону развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов. В тоже время применение хондропротекторов вероятно уменьшает возможность развития данного заболевания в 9,8 раз.

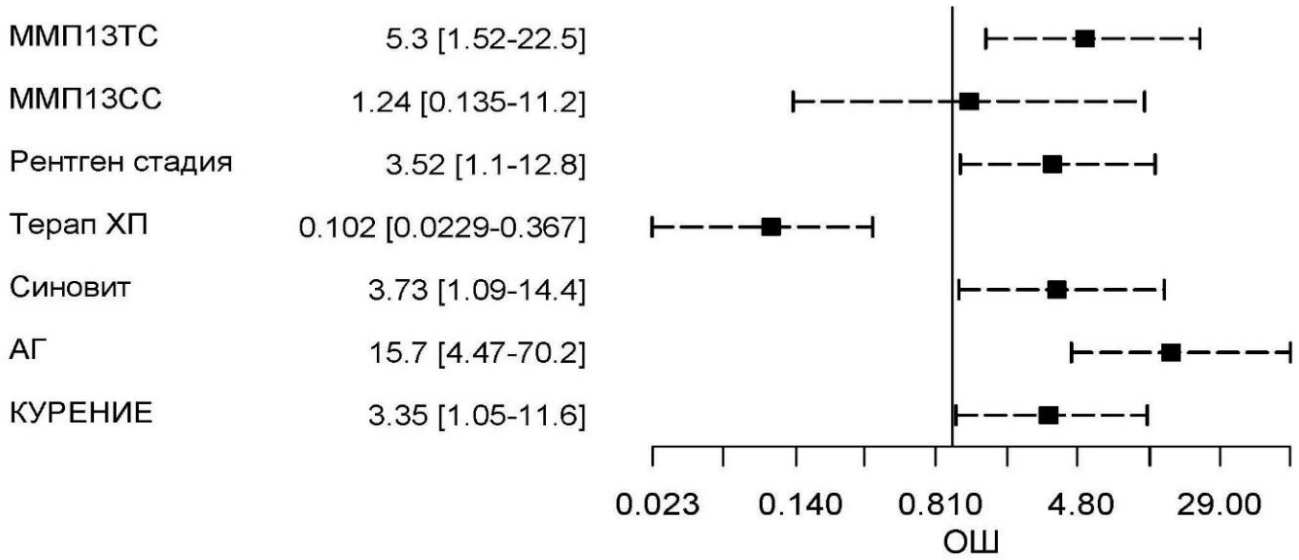

Рисунок 10. График forest plot для натуральной модели

Общий вид модели строится следующим образом:

$$B = B_0 + B_1 * X_1 + \ldots + Bn*Xn$$

При наличии указанных исходных параметров получается следующее уравнение:

$$B = -5{,}585 + 1{,}668 \times \text{ММП13 ТС} + 0{,}2127 \times \text{ММП13 СС} + 1{,}258 \times \text{Рентген} - \text{стадия} + 2{,}752 \times \text{АГ} + 1{,}21 \times \text{КУРЕНИЕ} - 2{,}28 \times \text{Терап ХП} + 1{,}317 \times \text{Синовит}$$

$$p(\text{АТЕРОСКЛЕРОЗА}) = \frac{1}{1+e^{-B}}$$

В данном уравнении p – вероятность развития атеросклеротического поражения коронарных артерий, а e – основание натуральных логарифмов, равное 2,71.

Для оценки модели был проведен ROC-анализ, графическое отражение которого представлено на рисунке 11.

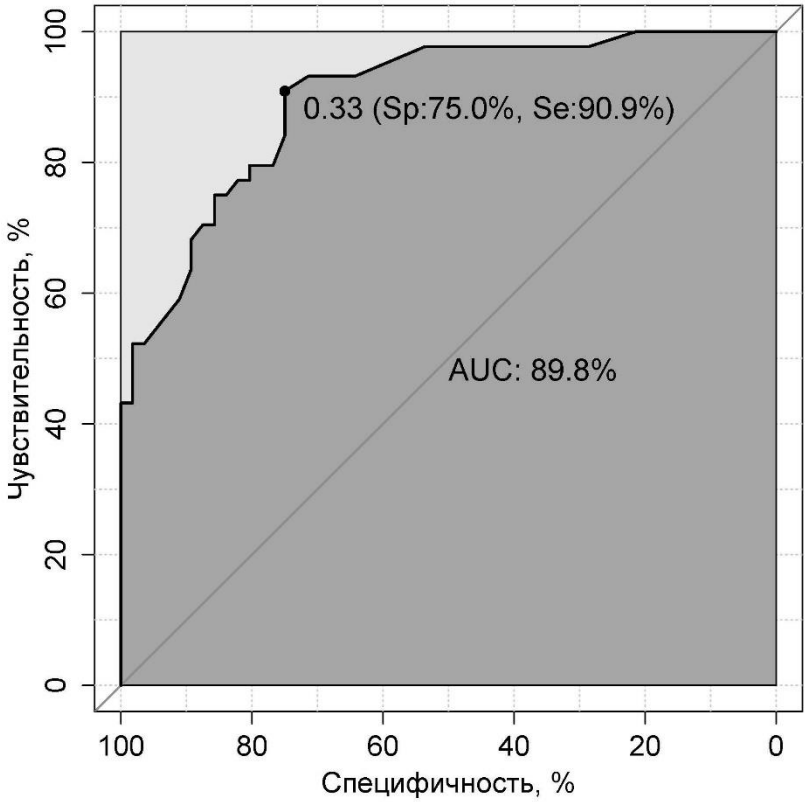

Рис. 11 Результаты ROC анализа натуральной модели

Качество созданной модели определятся значением «площади под кривой» (area under curve - AUC). При интервале AUC=91-100% – качество модели

отличное; при 81-90% – хорошее; 71-80% – среднее; при 61-70% – слабое и при интервале 50-60% – неудовлетворительное. Значение AUC для данной модели – 89,8%, что говорит о «хорошем» качественном показателе.

Следующий показатель, определяющий значение вероятности развития коронарного атеросклероза у исследуемых пациентов – cut-off value (пороговое значение). Данный порог определяет точку с максимальной специфичностью и чувствительностью для созданной модели, и в данном случае равен 0,33.

Клинический пример №1. Пациент С. 51 года (история болезни №27128756) поступил в клинику 15.12.2017 с жалобами на интенсивные жгучие боли в прекардиальной области с иррадиацией в левую руку, общую слабость через 3 суток от появления жалоб.

Anamnesis morbi: Длительно курит. Страдает ИБС 6 лет, перенес ИМ неизвестной давности в нижней стенке (очагово-рубцовые изменения по ЭКГ). Диагноз ОА выставлен в 2016 году, однако болевые ощущения в суставах на фоне физической нагрузки, крепитация беспокоят в течение 8 лет, начало с коленных суставов. На момент включения в исследование рентгенологическая стадия ОА – 2, хондропротекторов не получал, синовита в анамнезе не было.

ЭКГ при поступлении: Ритм синусовый, ЧСС 65 в минуту. Острая стадия инфаркта миокарда в заднедиафрагмальной стенке.

Заключение ЭХОКГ: Атеросклероз, атеросклеротическое уплотнение створок аортального и митрального клапанов. Гипокинез задней стенки, фракция выброса 55%.

Тропониновый тест (фракция Т) положительный

На основании клинических, анамнестических и лабораторных данных выставлен диагноз:

Осн: ИБС. Повторный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка от 15.12.2017 года. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ неизвестной давности) ЧТКА со стентированием ПКА от 15.12.2017 года. ОСН I по Killip. ХСН IIА, 3 ФК.

Фон: Гипертроническая болезнь III ст., целевой уровень АД, риск 4.

Соп: Первичный полиостеоартроз с поражением коленных, локтевых суставов, мелких суставов кистей, рентгенологическая стадия - 2. НФС I.

Дополнительные исследования:

Липидный спектр:

ОХС – 3,71 ммоль/л

ХС - ЛПНП – 2 ммоль/л

ХС - ЛПОНП – 0,44 ммоль/л

ХС - ЛПВП – 0,2 ммоль/л

ТГ – 1,07 ммоль/л

Индекс атерогенности 4,5 Ед

Заключение коронароангиографии: Тип кровотока – правый. Субокклюзия правой коронарной артерии – 99%, Стеноз передней нисходящей артерии до 50%.

Генетический полиморфизм ММП – 2, ММП-3, ММП-13:

ММП – 2 rs2285053 CC

ММП – 3 rs3025058 TT

ММП – 13 rs2252070 TC

Рентгенологическое исследование коленных суставов: наличие краевых остеофитов, рентген-признаки остеоартроза 2 стадии.

Возьмем данные, приведенные в клиническом примере:

$$B = -5{,}585 + 1{,}668 + 1{,}258 \times 2 + 2{,}752 + 1{,}21$$

$$p(\text{АТЕРОСКЛЕРОЗА}) = \frac{1}{1+e^{-B}} = 0{,}92$$

В данном примере значение p>0,33 (cut-off value), что указывает на большую вероятность присутствия значимого коронарного атеросклероза у пациента, что подтверждается при проведении коронароангиографии (рисунок 12).

2112/2286

КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
ОТДЕЛЕНИЕ РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РЕНТГЕНОПЕРАЦИОННАЯ

ел. 8-3022-710221 доб 2023 тел.2023

Ф.И.О.		Возраст	51
Отделение		№ истории болезни	27128756
Адрес	Красный Чикой,Нагаева,45-1		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО КОРОНАРОГРАФИИ

п кровотока: правый левый сбалансированный

рфологические изменения коронарных артерий:

артерии	стеноз		% стенозирования	протяженность
	есть	нет		
Ствол ЛКА				
ПНА прокс				
ПНА среди	✓		50%	
ПНА дист				
Промежуточная				
1 диаг				
2 диаг				
1 септ				
ОВ прокс				
ОВ среди				
ОВ дист				
ВТК				
ЗМЖВ				
ЛЖ				
ПКА прокс				
ПКА среди	✓		99%	
ПКА дист				
ПЖ				
ВОК				
ЗМЖВ				

Перетоки: обнаружены не обнаружены

Межсистемные перетоки			
ПНА→ПКА	ПКА→ПНА	ОВ→ПКА	ПКА→ОВ
Внутрисистемные перетоки			
ПНА→ОВ	ОВ→ПНА	ВОК→ЗМЖВ	

исание и заключение: Субтотальное стенозирование [illegible] артерии. Стенозирование [illegible] артерии до 50%

Рекомендации	медикам. лечение	ЧТКА	АКШ	конс. НИИ	другое (указать)

15.12.17 17:27 Зав. отделением П. А. Иванов / А.А. Бердицкий

Рисунок 12 Протокол коронароангиографического исследования

Клинический пример №2. Пациент М. 44 года (амбулаторная карта №17512631) пришел на амбулаторный прием 18.01.2018 с жалобами на боли в коленных, тазобедренных и голеностопных суставах, усиливающиеся при физической нагрузке, хруст в этих суставах при движении.

Anamnesis morbi: Не курит. Диагноз ОА установлен в течение 8 лет, дебют с коленных суставов, на момент исследования рентгенологическая стадия – 2, синовита в анамнезе не было.

Рентгенологическое исследование коленных суставов: наличие краевых остеофитов, рентген-признаки остеоартроза 2 стадии.

Результаты УЗДГ БЦА: Справа комплекс интима-медиа утолщен по задней стенке до 1,2 – 1,3 мм, гетерогенная локальная с ровными краями бляшка составляет до 9,7% просвета сосуда.

Результаты ЭХОКГ: Атеросклеротическое уплотнение аорты, створок митрального клапана.

Клинических данных за течение ИБС не выявлено, диагноз:

Осн: Первичный полиостеоартроз с поражением коленных, тазобедренных, голеностопных суставов, рентгенологическая стадия - 2. НФС I.

Соп: Атеросклероз БЦА, клапанного аппарата сердца

Дополнительные исследования:

Липидный спектр:

ОХС – 3,86 ммоль/л

ЛПНП – 2,05 ммоль/л

ЛПОНП – 0,8 ммоль/л

ЛПВП – 0,61 ммоль/л

ТГ – 0,4 ммоль/л

Индекс атерогенности 2,14 Ед

Содержание в крови ММП-3, ММП-13:

ММП - 3: 837 пг/мл;

ММП - 13: 195,9 пг/мл;

Генетический полиморфизм ММП – 2, ММП-3, ММП-13:

ММП – 2 rs2285053 CT

ММП – 3 rs3025058 TC

ММП – 13 rs2252070 TT

Также, возьмем данные, приведенные в клиническом примере:

$$B = -5{,}585 + 1{,}258 \times 2$$

$$p(\text{АТЕРОСКЛЕРОЗА}) = \frac{1}{1+e^{-B}} = 0{,}04$$

В данном примере значение p<0,33 (cut-off value), что указывает большую вероятность отсутствия значимого коронарного атеросклероза у пациента.

Клинический пример №3. Пациентка М. 45 лет (амбулаторная карта №68198) пришла на амбулаторный прием 18.10.2018 с жалобами на боли в коленных, тазобедренных суставах, суставах обеих кистей, стартовые боли, скованность в кистях до 5 минут по утрам.

Anamnesis morbi: Курит. Диагноз ОА установлен в течение 5 лет, дебют с тазобедренных суставов, рентгенологическая стадия на момент исследования – 2, терапию хондропротекторами получала (терафлекс курсами), синовит в анамнезе зарегистрирован. Выполнялось плановое коронароангиографическое исследование для дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке. По данным коронароангиографии не зарегистрировано атеросклеротического поражения сосудов сердца. Выполнена фиброгастродуоденоскопия, обнаружен рефлюкс-эзофагит, который расценен в качестве причины загрудинных болей.

Заключение УЗДГ: Толщина комплекса интима-медиа 0,95 мм, атеросклеротических бляшек не обнаружено

Результаты ЭХОКГ: Пролапс митрального клапана 1 степени, регургитация 1 степени.

Рентгенологическое исследование коленных суставов: наличие краевых остеофитов, рентген-признаки остеоартроза 2 стадии.

Заключение планового коронароангиографического исследования: сосуды сердца без атеросклеротического поражения.

Диагноз: Первичный полиостеоартроз с поражением коленных, тазобедренных суставов, суставов обеих кистей, рентгенологическая стадия - 2. НФС I.

Дополнительные исследования:

Липидный спектр:

ОХС – 5 ммоль/л

ЛПНП – 2,24 ммоль/л

ЛПОНП – 1 ммоль/л

ЛПВП – 1,12 ммоль/л

ТГ – 0,64 ммоль/л

Индекс атерогенности 3,46 Ед

Содержание в крови ММП-3, ММП-13:

ММП - 3: 2246 пг/мл;

ММП - 13: 363,7 пг/мл;

Генетический полиморфизм ММП – 2, ММП-3, ММП-13:

ММП – 2 rs2285053 CT

ММП – 3 rs3025058 TC

ММП – 13 rs2252070 TT

Также, возьмем данные, приведенные в клиническом примере:

$$B = -5{,}585 + 1{,}258 \times 2 + 1{,}21 - 2{,}28 + 1{,}317$$

$$\text{p(АТЕРОСКЛЕРОЗА)} = \frac{1}{1+e^{-B}} = 0{,}056$$

В данном примере значение p<0,33 (cut-off value), что указывает на отсутствие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациента, что в последующем подтверждается результатами планового коронароангиграфического исследования.

Таким образом, наибольшее значение в прогнозировании развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза при первичном

остеоартрозе имеют: генотип ММП – 13 (rs2252070 T/C), рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе: синовита, артериальной гипертензии, курения; отсутствие терапии хондропротекторами. Применение хондропротекторов при первичном остеоартрозе возможно уменьшает риск развития гемодинамически значимого поражения коронарных артерий в 9,8 раза.

ГЛАВА IV
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным Федерального ревматологического центра, заболеваемость ОА составляет 11,4 человек на 1000 населения старше 18 лет, прирост заболеваемости составляет 20% ежегодно. Под воздействием медиаторов локального воспаления [7], закономерно развивающегося при ОА, формируется эндотелиальная дисфункция, которая может определять прогрессирование заболевания. Частое сочетание ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является одной из актуальных проблем современной медицины, так как уровень смертности от сосудистых катастроф у этой категории больных значительно выше, чем в общей популяции [9, 10, 55]. Заболевания, связанные с атеросклерозом, − самая массовая причина смерти всей человеческой популяции, а остеоартроз − одна из самых частых причин инвалидизации и самая частая причина хронической боли и ее последствий в популяции старше 40 лет. При этом наблюдается значительное омоложение контингента, страдающего как ОА, так и атеросклерозом.

Взаимоотношение этих двух болезней более 40 лет обсуждается на научных площадках всего мира. Первое исследование по изучению причин смертности у пациентов с ОА в США опубликовано Monson и Hall в 1976 г., где были проанализированы уровень и причины смерти у 617 пациентов с ОА в сравнении с белой популяцией аналогичного возраста и пола. Авторами установлено, что смертность пациентов с ОА в 40 % случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов сердца и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (6 % случаев смертности).

Lawrence et al. в 1990 г., изучив смертность среди 2384 лиц в возрасте от 55 до 74 лет с рентгенологическими признаками ОА коленных суставов в сопоставлении с аналогичной группой лиц без рентгенологических изменений, установили, что уровень смертности у них был выше − 38,9 % у мужчин и 30 % у

женщин, по сравнению с лицами без рентгенологических признаков ОА − 31,6 и 17,7% соответственно.

В последние годы большое внимание исследователей фокусируется на роли медиаторов воспаления (цитокинов) в иммунопатогенезе дегенеративно-дистрофических заболевании суставов [7].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции иммунологических реакции в организме. Они вовлечены во все звенья иммунного ответа. Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам-мишеням (плейотропизм). При этом они образуют сложную сеть взаимодействий.

Провоспалительные цитокины отвечают за повышенный синтез и экспрессию матриксных металлопротеаз в суставных тканях. Они синтезируются в синовиальной оболочке, а затем диффундируют в суставной хрящ через синовиальную жидкость. В пораженных суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной оболочки. Именно синовиоциты макрофагального типа секретируют биологически активные вещества, стимулирующие деградацию суставного хряща [51].

Приведенные факты позволяют задуматься о схожем патогенезе развития атеросклероза и остеоартроза [59, 64]. В первом случае активированные макрофаги синтезируют провоспалительные цитокины в сосудистой стенке, во втором − в синовиальной оболочке.

Таким образом, в настоящее время продолжает активно изучаться патогенетический процесс взаимоотягощения ОА и атеросклеротического поражения сосудов, а также проходит поиск ранних предикторов развития атеросклероза у пациентов с ОА. В этих поисках большое значение придается показателям метаболизма, за счет которых протекает неспецифическое субклиническое воспаление.

В наше исследование вошли 100 пациентов с первичным полиостеоартрозом, подтвержденным рентгенологически и клинически. Пациенты были разделены на

три группы в зависимости от наличия коронарного атеросклероза по данным коронароангиографического и ультразвукового исследований. В первую группу вошли 44 пациента с верифицированным коронарным атеросклерозом и документированной историей ИБС; во вторую группу были включены пациенты с субклиническим атеросклеротическим поражением в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек, занимающих менее 50% просвета сосуда по данным УЗДГ БЦА и нижних конечностей (10 обследуемых); третью группу составили 46 больных без верифицированного коронарного атеросклероза.

В группе пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом преобладали мужчины - 84% исследуемых, в отличие от остальных изучаемых групп, где преобладали женщины. Наши результаты согласуются с данными российских и популяционных исследований о том, что коронарный атеросклероз развивается в среднем на 7-10 лет раньше у мужчин, чем у женщин [61]. Тем не менее, данные по этому вопросу противоречивы. При исследовании атеросклеротических изменений в сосудах и кардиоваскулярных проявлений у пациентов с ревматоидным артритом Э.Р. Сагитовой [66] установлено, что атеросклеротическое поражение сонных артерий не зависят от пола пациентов и длительности ревматоидного артрита.

Средний возраст значимо не различался между исследуемыми группами и составил 48,79±5,01 для пациентов с ОА и верифицированным атеросклерозом 47,9±5,74 для пациентов с ОА и субклиническим атеросклерозом, а также 44,32±5,4 для группы больных ОА без атеросклероза.

При анализе наличия факторов риска в группах исследуемых пациентов, выяснено, что процент курящих больных был выше в группе пациентов с ОА и верифицированным атеросклерозом и составил 54,5%.

Ожирение является несомненным фактором риска развития ОА ввиду повышенной нагрузки на суставы [53, 95], а также изменения гормонального статуса в организме пациента. В нашем исследовании исключены пациенты с ожирением и при анализе ИМТ у изучаемых больных выяснено, что данный

показатель значимо не различался между группами, что повышает достоверность результатов, представленных в работе.

В исследовании Е.Ю. Алексенко (2011) установлено, что у больных первичным остеоартрозом в 49,7% случаев выявляется артериальная гипертензия, частота которой зависит от длительности заболевания и рентгенологической стадии процесса [6]. В настоящем исследовании в группе пациентов с коронарным атеросклерозом артериальная гипертензия (АГ) встречалась чаще в 1,73 раза в сравнении со второй группой (p=0,025) и в 2,48 раза чаще, чем в когорте пациентов без атеросклеротического поражения (p=0,049). Однако, у всех пациентов с АГ повышение АД в анамнезе не превышало 2 степени, и были достигнуты целевые значения АД на регулярной антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ (54%), блокаторы рецепторов к ангиотензину (46%) и диуретики (38%).

Лица, страдающие ОА, с той или иной частотой используют НПВС для купирования болевого синдрома. Несмотря на некоторый хондротропный и хондропротективный эффекты, нерегулярное применения НПВС негативным образом влияет на частоту кардиоваскулярных осложнений, обусловленных тромбогенным эффектом, развивающимся на фоне приема данных препаратов [11]. В нашем исследовании потребность в НПВС в связи с артралгиями значимо не отличалась между группами исследуемых.

Согласно свободно-радикальной теории Хармана (1995) [75], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперикисями и окислительными ХС - ЛПНП биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околосуставных тканей и хряща. С возрастом в организме нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс.

Высокий уровень ТГ обычно сочетается с низким уровнем ХС - ЛПВП и высоким уровнем мелких и плотных частиц липидов низкой плотности. В некоторых мета-анализах ТГ обозначаются как независимый фактор риска [62] развития атеросклероза. Последние генетические исследования подтвердили

мнение, что повышенный уровень ТГ является прямой причиной развития ССЗ [62, 110].

Существуют данные, что перекисная модификация ХС - ЛПНП [41] сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образовываться антитела к окисленным ХС - ЛПНП. Образовавшиеся антитела являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе атеросклероза. Окисленные ХС - ЛПНП могут активировать Т-клетки, что приводит к выработке цитокинов. Последние могут контролировать активность макрофагов, секрецию ММП, модулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, образование окиси азота, апоптоз и индуцировать активацию эндотелия. Высокие концентрации уровня окисленных ХС - ЛПНП и антител к окисленным ХС - ЛПНП были выявлены и при ОА. Эксперименты на культуре суставных хондроцитов крыс показали, что окисленные ХС - ЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов. В литературе имеются данные о том, что окисленные ХС - ЛПНП в сыворотке крови могут откладываться в синовиальном выпоте и синовиальной оболочке и губительно действовать на метаболизм хондроцитов [41]. Соответственно дислипидемия приводит к прогрессированию ОА.

В нашем исследовании при изучении показателей липидов крови выявлены значимые различия по уровню ХС - ЛПНП и ТГ между группами пациентов с верифицированным атеросклеротическим поражением и без него (p=0,0001 и p=0,02 соответственно). Полученные данные подтверждаются данными мета-анализов, в которых ТГ определяются как независимый фактор риска развития атеросклероза, а ХС - ЛПНП помимо прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных артериях вызывают утяжеление течения ОА, так как откладываются в синовиальной оболочке, присутствуют в синовиальном выпоте и негативно влияют на метаболизм хондроцитов [38].

Анализа использования гиполипидемической терапии пациентами с ОА и коронарным атеросклерозом выявил низкую приверженность к терапии среди исследуемых, так лечение получали лишь 27% пациентов. При этом достаточная

дозировка не применялась ни в одном случае. Вероятнее всего именно этими моментами объясняется плохая корригируемость липидного спектра у обследуемых.

В работах Е.Ю. Алексенко выявлена активация процессов липопероксидации, а также снижение антирадикальной защиты у пациентов с первичным полиостеоартрозом, наиболее выраженными данные процессы были у пациентов коморбидных по АГ [3, 5, 6]. Подавление процессов свободнорадикального перикисного окисления липидов, а также ферментативного поддержания деструкции суставного хряща осуществляется при подавлении синтеза ИЛ-10, СРБ, а также ИЛ - 1β, который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку ММП на фоне применения хондропротекторов [6].

Наибольшая приверженность к терапии хондропротекторами выявлена в группе пациентов без верифицированного атеросклероза, где она составила 54%. При создании модели изучения факторов предрасполагающих к развитию значимого коронарного атеросклероза доказано, что такие показатели как: наличие АГ, курение, генотип ММП-13 ТС, а также наличие синовита в анамнезе направляют результат модели в сторону развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов. В тоже время применение хондропротекторов вероятно уменьшает возможность развития данного заболевания в 9,8 раз (рисунок 10).

При анализе полученных данных выяснено, что в обеих частях коронарного русла у пациентов преобладал гемодинамически значимый атеросклероз от 50% до 100% поражения сосуда. Также во время изучения локализации поражения коронарного русла отмечено, что наибольший процент атеросклеротического поражения приходился на ствол левой коронарной артерии, в частности – переднюю нисходящую артерию в 34% случаев. В работе Х.Р. Келехсаева [32] установлено, что возраст и артериальная гипертензия связаны с высокой степенью тяжести поражения коронарных русла в целом, а также имеют связь с многососудистым поражением коронарных артерий. Кроме того, имеются результаты, свидетельствующие о том, что сочетание трех и более факторов риска у пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ,

свидетельствует о вероятном наличии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий.

В нашей работе изучены сывороточные концентрации ММП – 3 и ММП – 13, а генетические полиморфизмы: ММП – 2 (rs2285053), ММП – 3 (rs3025058), ММП – 13 (rs2252070) в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов коронарного атеросклероза.

Среди семейства металлопротеиназ: коллагеназы (ММП – 1, ММП – 8 и ММП - 13), желатиназы типа А и В (ММП – 2 и ММП - 9), стромиелизины (ММП – 3, ММП – 10, ММП - 11), матрилизины (ММП – 7, ММП - 26), - все в небольшом количестве экспрессируются в здоровых тканях сустава, однако их экспрессия кратно вырастает при наличии воспалительных процессов в суставе [43, 51, 69]. ММП – 13 экспрессируется хондроцитами и расщепляет тройную цепь коллагена II типа, при этом проявляя в 5-10 раз больше активности, чем ММП – 1. После запущенного разрушения тройная цепь коллагена продолжает денатурировать под действием ММП-2 и ММП – 9. В свою очередь ММП – 3 активирует предшественника ММП – 1 [56], что обеспечивает двойную роль данной ММП в деструкции компонентов хряща.

Что касается патогенеза атеросклероза, в ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии ММП при атеросклеротических повреждениях. Выявлена тенденция к повышению уровней транскрипции ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12 в атеросклеротических бляшках. Кроме того, ММП-3 активирует другие ММП, включая ММП-1,-7,-8,-9 и-13 которые также играют важную роль в атерогенезе [8, 74].

При изучении сывороточных концентраций исследуемых ММП зафиксировано их увеличение в группе пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне ОА для ММП-3 на 4,8% и на 34,9% для ММП-13 в сравнении с больными ОА без коронарного атеросклероза.

Синтез ММП тесно связан с тканеспецифичностью. Однонуклеотидные замены могут влиять на изменение третичной структуры белка, приводя к потере функциональных возможностей белкового продукта.

В настоящее время не существует общепринятых норм сывороточной концентрации ММП, тогда как разные авторы дают различные результаты. При изучении разницы в сывороточной и внутрисуставной концентрации ММП-3 у пациентов после тотальной менискэктомии по поводу тяжелого ОА авторами обнаружено, что уровень синовиальной ММП-3 повышается в оперированных коленных суставах [129], показывая прямую взаимосвязь с рентгенологическими показателями ОА, при отсутствии выраженного увеличения сывороточной концентрации в неоперированном колене. Тот факт, что уровень металлопротеиназы повышался в длительные сроки после повреждения хряща, указывает на наличие хронического, а не кратковременного воспалительного ответа. По данным исследователей уровень ММП-3 в синовиальной оболочке оперированного колена коррелировал с уровнем ММП-3 в сыворотке крови, в то время как уровень ММП-3 в синовиальной оболочке неоперированного колена не показал корреляции [129]. Кроме того, некоторыми авторами проводилось сравнение сывороточного уровня ММП – 3 у пациентов с различной суставной патологией, в частности ОА и ревматоидным артритом (РА) [143]. В исследование были включены 30 пациентов с ранним РА, а также 12 пациентов с первичным остеоартрозом коленного сустава, сопоставимых по возрасту и полу, и 12 практически здоровых лиц в качестве контрольной группы. ММП-3 определяли в сыворотке крови и образцах синовиальной жидкости с помощью иммуноферментного анализа.

Что касается средних сывороточных уровней ММП-3, то у больных РА наблюдалось статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Также средние уровни ММП-3 в синовиальной жидкости у больных РА были статистически значимо выше, чем у больных ОА ($p<0,001$). У больных РА разница между средним уровнем сывороточных показателей и концентрации в синовиальной жидкости, показатели которой были выше [143].

Повышение сывороточного уровня ММП - 3 в большей степени наблюдается при РА, затем при подагре, ОА и остеопорозе [1]. Высокий уровень данной ММП коррелирует с рентгенологическими изменениями суставов. I.Tchetverikov и соавт.

[127] при обследовании 109 пациентов с ранним РА обнаружили более высокий уровень предшественника ММП – 3 и связали его с прогрессировнаием суставной деструкции.

Подобные исследования проводились и для ММП – 13. В работе Ruan G. у 149 пациентов с клинически выраженным ОА коленного сустава проводилось рентгенографическое исследование с использованием классификации Келлгрена-Лоуренса, а также определялся уровень ММП13 в сыворотке крови с использованием использовали иммуноферментного анализа [90]. Дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография для оценки объема инфрапателлярной жировой подушки, изменения интенсивности ее сигнала, объема хряща и дефектов хряща. При проведении многофакторного анализа уровня ММП-13 в сыворотке крови обнаружена обратная связь с объемом хряща в области надколенника (уменьшение хряща на 32,94 мм3 при увеличении концентрации ММП на 10 нг / мл, $P < 0,05$), а также прямая связь с образованием дефектов хрящевой ткани, преимущественно в медиальном отделе бедренной кости (ОР: 1,13 на 10 нг/мл, $P < 0,05$) [90].

Исследования сывороточных и синовиальных уровней ММП – 13 также проводилось пациентам после тотальной артропластики [142]. В исследование были включены 42 пациента (средний возраст 64±8,8 года) с ОА коленного сустава 3- 4 рентгенологической стадии по критериям Келлгрена-Лоуренса, которым была выполнена тотальная артропластика коленного сустава. Уровни ФНО-α и ММП-13 измеряли до операции из образцов венозной крови и интраоперационно из синовиальной жидкости коленного сустава с помощью иммуноферментного анализа.

Средний уровень ММП-13 в синовиальной жидкости пациентов с ОА 4-й рентгенологической стадии (4,76±5,82 пг/мл) был повышен по сравнению с уровнем при 3-й рентгенологической стадии (3,95±4,45 пг/мл), тогда как уровень ММП-13 сыворотки крови при 3-й стадии (1,128±0,308 пг/мл) был выше по сравнению с сывороточным уровнем при 4-й рентгенологической стадии (1,038±0,204) ($P=0,438$, $P=0,430$ соответственно). При анализе исследуемых

генетических маркеров выяснено, что носительство гомозиготных и гетерозиготных аллелей для ММП – 2 и ММП – 3 не имело значимых различий в группах больных ОА в сочетании с КА и без него. Гомозиготные мутантные варианты Т/Т гена ММП – 2 и С/С гена ММП – 3 не встречались, так как в популяции, согласно статистическим данным они являются редко обнаруживаемыми генотипическими вариантами.

При изучении полиморфизма (rs2252070 T/C) гена ММП – 13 выявлено, что носительство гомозиготного аллеля Т полиморфизма гена ММП - 13 выше в группе пациентов без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,76 раза при сравнении с группой пациентов с верифицированным коронарным, где распространенность данного генотипа составило лишь 31,81% (p=0,031), что позиционирует данный генотипический вариант в качестве протективного по отношению к развитию атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Гетерозиготный вариант генотипа Т/С чаще встречался в группе пациентов со значимым коронарным атеросклерозом – 59,1%, что в 1,69 раз чаще, чем в группе без коронарного атеросклероза (p=0.036). Расчет отношения шансов показывает, что возможность развития КА у пациентов с данным генотипом в 2,7 раза выше, чем у больных с гомозиготным генотипическим вариантом.

При исследовании взаимосвязи сывороточных концентраций ММП – 3 rs3025058 T/C и ММП - 13 rs2252070 T/C в зависимости от генетического варианта не выявлено значимых различий между группами исследуемых пациентов. На момент исследования литературных данных по этому вопросу недостаточно, тогда как имеющиеся носят разнонаправленный характер [87, 93].

Таким образом, определение сывороточных концентраций ММП выявило увеличение концентрации ММП – 3 на 4,8% и ММП – 13 на 34,9% у больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом в сравнении с таковыми у пациентов без признаков атеросклероза. В группе пациентов с первичным остеоартрозом и гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом гетерозиготный вариант полиморфизма ММП – 13 (rs2252070 T/C) встречался в 1,7 раз чаще, чем у больных первичным остеоартрозом без

верифицированного атеросклероза. Последним этапом исследования с учетом изученных клинических, лабораторно-инструментальных и генетических показателей явилось создание прогностических моделей риска значимого коронарного атеросклероза у пациентов с первичным полиостеоартрозом. Прогностически значимыми, согласно результатам бинарного логистического анализа, явились: генотип ММП – 13 (rs2252070 T/C), рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе: синовита, артериальной гипертензии, курения; отсутствие терапии хондропротекторами.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с первичным остеоартрозом и коронарным атеросклерозом по сравнению с группой без атеросклероза чаще встречались: мужской пол (83%), II (59%) – III (41%) рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе синовита (45,5%), курения (54,5%), артериальной гипертензии (86,4%) и отсутствие терапии хондропротекторами (81,8%).
2. У больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом выявлено увеличение в сыворотке крови концентрации ММП-3 на 4,8% и ММП-13 на 34,9% по сравнению с больными без атеросклероза.
3. У пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом в 1,7 раз чаще встречалось носительство генотипа TC гена ММП-13 (rs2252070) по сравнению с больными без атеросклероза. Шанс развития атеросклеротического поражения коронарных артерий в случае носительства генотипа TC гена ММП-13 (rs2252070) был в 2,7 раза больше, чем при носительстве генотипа TT.
4. Существенных различий по частоте встречаемости полиморфизмов генов ММП-2 (rs2285053), ММП-3 (rs3025058) между группами пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом и без него не выявлено.
5. Независимыми факторами риска коронарного атеросклероза при первичном остеоартрозе явились следующие предикторы: генотип ММП-13 (rs2252070 TC), рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии, курения и отсутствие терапии хондропротекторами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным первичным остеоартрозом для прогнозирования риска развития атеросклеротического поражения коронарных артерий необходимо определение генотипа ММП – 13 (rs2252070), рентгенологической стадии процесса, наличия в анамнезе курения, синовита, артериальной гипертензии, отсутствия терапии хондропротекторами.
2. Для оценки риска развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом рекомендовано использование расчета коэффициента (р):

$$B = -5{,}585 + 1{,}668 \times \text{ММП13 ТС} + 0{,}2127 \times \text{ММП13 СС} + 1{,}258 \times \text{Рентген} - \text{стадия} + 2{,}752 \times \text{АГ} + 1{,}21 \times \text{КУРЕНИЕ} - 2{,}28 \times \text{Терап ХП} + 1{,}317 \times \text{Синовит}$$

$$\text{р(АТЕРОСКЛЕРОЗА)} = \frac{1}{1+e^{-B}}$$

При значении коэффициента р≥0,33 - высокий риск развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза. При значении коэффициента р<0,33 – низкий риск развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациентов с первичным ОА.

3. Всем больным первичным остеоартрозом и коэффициентом «р»≥0,33 рекомендовано проведение предтестовой диагностики ИБС, нагрузочных проб и МСКТ в технике «кальций scoring», исследование липидного спектра.

Список сокращений:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТК – ветвь тупого края

Диагональные- диагональные ветви ПНА

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИА - индекса атерогенности

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КА - коронарный атеросклероз

КАГ – коронароангиография

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЛПОНП - холестерина липопротеидов очень низкой плотности

ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ММП - матриксные металлопротеиназы

МПа – мегапаскаль

НПВП – нестероидные противовоспалительные прпараты

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОА - остеоартроз

ОВ – огибающая ветвь

ОР – отношение рисков

ОХ - общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

РА – ревматоидный артрит

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицеридов

ТИМП - тканевые ингибиторы металлопротеиназ

УЗДГ БЦА - ультразвуковая допплерография брахиоцефальных артерий

ХП - хондропротекторы

ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin) – дизинтегрин – подобная металлопротеиназа

AGE-продукты (Advanced Glycation End Product) - конечные продукты ускоренного гликозилирования белков

COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Disorders) - общественно-ориентированная программу по контролю ревматических заболеваний

EPOSA (Europian Project on OStheoArthritis) - Европейский проект по остеоартрозу

SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) – симптоматические медленно действующие лекарственные средства для терапии остеоартроза

TGFβ (tumor growth factor β) – фактор некроза опухолей β

Список литературы

1. Авдеева А.С. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2014-79-84 // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (1). – С. 79–84.

2. Алексеева Л.И. Современные возможности выбора терапии при остеоартрозе // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2014. – Т. 26. – С. 32–33.

3. Алексенко Е.Ю. Изменение показателей антиоксидантной защиты больных остеоартрозом на фоне лечения комбинированным хондропротективным препаратом / Е.Ю. Алексенко, Ю.Ф. Гатиятов. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-12-92-96 // Медицинский совет. – 2018. – № 12. – С. 92–96.

4. Алексенко Е.Ю. Изменение показателей антиоксидантной защиты больных остеоартрозом на фоне лечения комбинированным хондропротективным препаратом / Е.Ю. Алексенко, Ю.Ф. Гатиятов. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-12-92-96 // Медицинский совет. – 2018. – № 12. – С. 92–96.

5. Алексенко Е.Ю. Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Медицинская иммунология. – 2010. – № 12 (4-5). – С. 429–432.

6. Алексенко Е.Ю. Первичный остеоартроз: клинико-патогенетическая взаимосвязь с артериальной гипертензией и прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Алексенко Елена Юрьевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2011. – 276 с.

7. Алексенко Е.Ю. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2010. – № 99 (8). – С. 106–109.

8. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом

полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование / Д.Е. Иванощук, Ю.И. Рагино, Е.В. Шахтшнейдер [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8. – С. 52–58.

9. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111 // Современная ревматология. – 2019. – Т. 2. – С. 105–111.

10. Анализ факторов кардиоваскулярного риска у больных остеоартрозом / В.А. Степанов, Н.А. Артеменко, Т.И. Степанова [и др.] // Главный врач Юга России. – 2017. – № 2 (54). – С. 6–11..

11. Бадокин В.В. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза / В.В. Бадокин. – DOI 10.14412/1996-7012-2016-1-67-72 // Современная ревматология. – 2016. – № 10 (1). – С. 67–71.

12. Бадокин В.В. Современные аспекты патогенетической терапии остеоартроза // Медицинский совет. – 2013. – Т. 12. – С. 77–83.

13. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – Санкт-Петербург : Н-Л, 2009. – 528 с. – ISBN 978-5-94869-084-1.

14. Беневоленская М.М. Эпидемиология ревматических болезней / М.М. Беневоленская, Л.И. Бржезовский. – Москва : Медицина, 1988. – 115 с.

15. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере : для профессионалов / В. Боровиков. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 688 с. – ISBN 5-272-00078-1 (в пер.).

16. Васильева Л.В. Особенности течения остеоартроза у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Васильева, Д.И. Лахин // Клиническая медицина. – 2015. – № 93 (11). – С. 46–49.

17. Гайдукова И.З. Риск появления ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом по результатам десятилетнего проспективного наблюдения

(исследование прогресс) / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров. – DOI 10.17650/1818-8338-2016-10-3-26-31 // Клиницист. – 2016. – № 10 (3). – С. 26–31.

18. Гайфуллин Н.М. Клеточные механизмы ремоделирования кости в ответ на повышение внешней нагрузки и в условиях остеоинтеграции титановых имплантов / Н.М. Гайфуллин. – DOI 10.15688/jvolsu11.2016.1.2 // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2016. – Т. 1 (15). – С. 16–25

19. Галушко Е.А. Остеоартроз в амбулаторной практике / Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2012. – № 6 (4). – С. 66–70.

20. Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 46 (1). – С. 32–39.

21. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин, С.С. Жилина [и др.]. – DOI 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417 // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – № 6 (44). – С. 407–417.

22. Генетические маркеры инфекционных заболеваний / Г.Т. Балпанова, А.А. Шортанбаев, Д.Ж. Талгатбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – № 4 (1). – С. 101–104.

23. Генная регуляция уровня матричных металлопротеиназ у пациентов с коронарным атеросклерозом / А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, Ю.И. Рагино [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9 (2). – С. 86–92.

24. Головач И.Ю. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания / И.Ю. Головач, И.М. Зазирный, И.П. Семенив // Травма. – 2016. – Т. 17 (1). – С. 99–105.

25. Данчинова А.М. Эпидемиология остеоартроза в республике Бурятия / А.М. Данчинова, Т.И. Батудаева, Л.В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 6. – С. 112–114.

26. Драпкина О.М. Матриксные металлопротеиназы в кардиологической практике / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15 (6). – С. 397–404.

27. Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 47–55.

28. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-9. – С. 1970–1976.

29. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-15-21 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (1). – С. 15–21.

30. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 702. – ISBN 978-5-93979-215-8 (в пер.).

31. Кашеварова Н.Г. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов / Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 5. – С. 553–561.

32. Келехсаев Х.Р. Зависимость ангиографических характеристик поражения коронарных артерий от сердечно-сосудистых факторов риска у больных с острым коронарным синдромом : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Келехсаев Христофор Романович ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). – Москва, 2019. – 138 с.

33. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279 // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45 (4). – С. 266–279.

34. Коровин М.С. Роль лизосомальных цистеиновых протеиназ в опухолевой прогрессии / М.С. Коровин, В.В. Новицкий, О.С. Васильева // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8 (2). – С. 85–90.

35. Косарев В.В. Эффективность современных хондропротекторов при остеоартрозе / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Медицинский совет. – 2014. – Т. 5. – С. 92–99.

36. Кох Н.В. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска развития атеросклероза / Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц, Е.Н. Воронина // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 53–57.

37. Лапшина С.А. Остеоартроз: современные проблемы терапии / С.А. Лапшина, Р.Г. Мухина, Л.И. Мясоутова // РМЖ. Ревматология. – 2016. – № 2. – С. 101.

38. Липидный метаболизм в клетках хрящевой ткани / Ю.А. Зимина, Г.А. Срослова, М.В. Постнова, В.В. Новочадов. – DOI 10.15688/jvolsu11.2017.4.3 // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2017. – № 7 (4). – С. 17–24.

39. Мазуров В.И. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита / В.И. Мазуров, А.С. Трофимова, Е.А. Трофимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8 (2). – С. 116–124.

40. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № XVIII (2). – Р. 86–89.

41. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / Н.М. Лупач, Е.А. Хлудеева, В.Н. Потапов, П.А. Лукьянов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4 (42). – С. 71–74.

42. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М.Б. Джазаева, Н.Н. Гладких, В.А. Решетников, А.В. Ягода. – DOI 10.14300/mnnc.2018.13108 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 13 (4). – С. 576–580.

43. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – Т. 2. – С. 11–22.

44. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко. – DOI 10.14427/jipai.2016.2.23 // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22.

45. Меньшикова Л.В. Остеоартроз (диагностика, лечение, реабилитация) : пособие для врачей / Л.В. Меньшикова. – Иркутск : РИО ИГИУВ, 2007. – 40 с.

46. Металлопротеиназы 1 и 13 как маркеры деструктивно-пролиферативного процесса суставного хряща при экспериментальном остеоартрозе / С.А. Демкин, Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1 (61). – С. 69–73.

47. Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при остеоартрозе / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк, В.В. Братусь // Украинский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 5. – С. 67–82.

48. Миклишанская С.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Н.В. Шестакова. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-12-75-81 // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75–81.

49. Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко. – DOI 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – № 4 (1). – С. 53–69.

50. Мустафин Р.Н. Молекулярные механизмы развития остеоартроза / Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 86–92.

51. Наумов А.В. Современные возможности коррекции резорбции субхондральной кости как главного патогенетического фактора прогрессирования остеоартроза // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (1). – С. 60–65.

52. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания / Л.В. Лучихина, О.И. Мендель, В. Мендель, Т.Н. Голухов. – DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-4-11 // Современная ревматология. – 2017. – № 1. – С. 4-11.

53. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи / В.А. Насонова, О.И. Мендель, Л.Н. Денисов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 1. – С. 29-37.

54. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи / О.И. Мендель, А.В. Наумов, А.Л. Верткин [и др.] // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23 (2). – С. 304–311.

55. Остеоартроз: этиология, эпидемиология, факторы рискам / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита, 2019. – С. 49–55.

56. Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы – 3 в развитии хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов [и др.]. – DOI 10.17116/terarkh20158748-12 // Терапевтический архив. – 2015. – № 87 (4). – С. 8–12.

57. Пальгуева А.Ю. Субклинический атеросклероз у больных с воспалительными заболеваниями суставов / А.Ю. Пальгуева, А.М. Литвяков // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – № 9 (1). – С. 48–55.

58. Панина С.Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 2. – С. 13–20

59. Патогенетические взаимосвязи остеоартроза и атеросклероза / С.М. Цвингер, А.В. Говорин, О.О. Портянникова, Е.Н. Романова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 164–173. – URL: http://zabmedvestnik.ru (дата обращения: 23.03.2019).

60. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

61. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С. 103–158.

62. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению дислипидемий 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5 (145). – С. 7–77.

63. Рогова Л.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы) / Л.Н. Рогова, Д.С. Липов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 1 (57). – С. 12–15.

64. Романова Е.Н. Матриксные металлопротеиназы как триггер системного воспалительного ответа при остеоартрозе и атеросклерозе / Е.Н. Романова, С.М. Цвингер, О.О. Портянникова // VI Съезд терапевтов Забайкальского края : сборник / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2018. – С. 58–61.

65. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под редакцией Е.Л. Насонов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 42–50. – ISBN 978-5-9704-4261-6.

66. Сагитова Э.Р. Клинико-параклинические проявления атеросклероза при ревматоидном артрите : специальность 14.01.22 «Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сагитова Эльвира Рафкатовна ; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2011. – 195 с.

67. Сарбаева Н.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова // Гены & Клетки. – 2016. – Т. XI (1). – С. 9–17.

68. Современные взгляды на профилактику и лечение воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Е.А. Брилль, С.В. Кунгуров, Н.П. Осипова [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – Т. 3 (84). – С. 84-87.

69. Современный взгляд на факторы риска развития остеоартроза / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова // Материалы

международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2018. – С. 86–91.

70. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.

71. Стародубцева И.А. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом / И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-2-71-74 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 2 (130). – С. 71–74.

72. Стребкова Е.А. Остеоартроз и ожирение / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (5). – С. 542–552.

73. Турна А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 15 (5). – С. 532–538.

74. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у больных первичным остеоартрозом с выявленным атеросклерозом коронарных артерий / С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова, О.О. Портянникова. – DOI 10.20514/2226-6704-2018-8-6-464-468 // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 8 (6). – С. 464–468.

75. Фархутдинова Л.М. Окислительный стресс. История вопроса // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. – 2015. – № 20 (1). – С. 42–49.

76. Фоломеева О.М. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации / О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Доктор (ревматология). – 2007. – Т. 10. – С. 3–12.

77. Халафян А.А. STATISTICA 6.0 Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – 3-е изд. – Москва : Бином-Пресс, 2008. – 512 с.

78. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – Москва : ЛКИ, 2008. – 320 с.

79. Хитров Н.А. Болевой синдром при остеоартрозе // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – Т. 2. – С. 62–67.

80. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский совет. – 2013. – Т. 4. – С. 74–78.

81. Ходюкова А.Б. Лабораторное исследование синовиальной жидкости / А.Б. Ходюкова, Л.В. Батуревич // Медицинские новости. – 2012. – Т. 4. – С. 24–28.

82. Шостак Н.А. Клинические варианты остеоартроза – подходы к терапии / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко // РМЖ. – 2011. – Т. 2. – С. 93.

83. Шостак Н.А. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, М.В. Николенко // Клиницист. – 2010. – Т. 1. – С. 47–55.

84. Ярмолинская М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 1. – С. 113–125.

85. A case-control study of serum tocopherol levels and the alpha- to gamma-tocopherol ratio in radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project / J.M. Jordan, A.J. De Roos, J.B. Renner [et al.]. – DOI 10.1093/aje/kwh133 // Am J Epidemiol. – 2004. – Vol. 15, № 159 (10). – P. 968–977.

86. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. / H.J. Kerkhof, R.J. Lories, I. Meulenbelt [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – № 62 (2). – P. 499–510.

87. Allele-specific transactivation of matrix metalloproteinase 7 by FOXA2 and correlation with plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis / T.J. Richards , C. Park, Y. Chen [et al.]. – DOI 10.1152/ajplung.00319.2011 // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2012. – Vol. 302 (8). – P. 746–754.

88. Alternative splicing and promoter usage generates an intracellular stromelysin 3 isoform directly translated as an active matrix metalloproteinase / D. Luo, B. Mari, I. Stoll, P. Anglard // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277 (28). – P. 25527–25536.

89. Arden N. Osteoarthritis: Epidemiology / N. Arden, M. Nevitt // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2006. – № 20 (1). – P. 3–25.

90. Association between knee structural measures, circulation inflammatory factors and MMP-13 in patients with knee osteoarthritis / G. Ruan, J. Xu, K. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2018.05.003 // Osteoarthritis and cartilage. – 2018. – Vol. 26 (8). – P. 1063–1069.

91. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke / Y. Hao, S. Tian, M. Sun [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – № 8 (9). – P. 1647–1652.

92. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint generation / A.C. Planello, M.I.G. Campos, C.B. Meloto [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0722.2010.00803.x // Eur. J.Oral Sci. – 2011. – Vol. 119. – P. 1–6.

93. Association of MMP7 -181A∀G Promoter Polymorphism with Gastric Cancer Risk: Influence of Nicotine in Differential Allele-Specific Transcription via Increased Phosphorylation of cAMP-Response Element-Binding Protein (CREB) / K. Kesh, L. Subramanian, N. Ghosh [et al.] // J Biol Chem. – 2015. – № 290 (23). – P. 14391–14406.

94. Atlas of osteoarthritis. Second edition / N. Arden, F.J. Blanco, O. Bruyere [et al.]. – London : Published by Springer Healthcare Ltd [et al.], 2018. – 111 p. – ISBN 978-1-910315-68-2.

95. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, W. Tian, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jbspin.2011.05.015 // Joint Bone Spine. – 2012. – № 79 (3). – P. 291–297.

96. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study / M.C. Magaña-Villa, H.I. Rocha-González, C. Fernández del Valle-Laisequilla [et al.]. – DOI 10.1055/s-0033-1334963 // Drug Res (Stuttg). – 2013. – Vol. 63 (6). – P. 289–292.

97. Can pain intensity in osteoarthritis joint be indicator of the impairment of endothelial function? / G. Laskarin, V. Persic, S.R. Kukic [et al.]. – DOI 10.1016/j.mehy.2016.06.001 // Med Hypotheses. – 2016. – № 94. – P. 15–19.

98. Conaghan P.G. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? / P.G. Conaghan, H. Vanharanta, P. Dieppe // Ann.Rheum. Dis. – 2005. – № 64. – P. 1539–1541.

99. Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise / D. Hunter, N. Arden, P. Conaghan [et al.]. – DOI 10.1016/s1063-4584(10)60424-4 // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – № 19 (8). – P. 963–969.

100. Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints / M. Aurich, G.R. Squires, A. Reiner [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – № 52. – P. 112–119.

101. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? / T.E. McAlindon, P. Jacques, Y. Zhang [et al.] // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 39 (4). – P. 648–656.

102. Efstathiou M. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on matrix metalloproteinases levels in patients with osteoarthritis / M. Efstathiou. – DOI 10.31138/mjr.28.3.133 // Mediterr J Rheumatol. – 2017. – № 28 (3). – P. 133–141.

103. El-Aziz T.A. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction / T.A. El-Aziz, R.H. Mohamed. – DOI 10.1093/ajcp/aqv008 // Am J Clin Pathol. – 2016. – № 145 (1). – P. 134–139.

104. Epidemiological characteristics of patellofemoral osteoarthritis in elderly Koreans and its symptomatic contribution in knee osteoarthritis / H.J. Cho, K.K. Gn, J.Y. Kang [et al.]. – DOI 10.1016/j.knee.2015.09.003 // The knee. – 2016. – № 23 (1). – P. 29–34.

105. Epidemiology of knee ostheoarthritis in India and related factors / C. Prakash Pal, P. Singh, S. Chaturvedi [et al.]. – DOI 10.4103/0019-5413.189608 // Indian J. Orthop. – 2016. – Vol. 50 (5). – P. 518–522.

106. Epidemiology of ostheoarthritis / C. Cooper, E. Dennison, M. Edwards [et al.] // Medicographia. – 2013. – № 35. – P. 145–151.

107. Epilysin, a novel human matrix metalloproteinase (MMP-28) expressed in testis and keratinocytes and in response to injury / J. Lohi, C.L. Wilson, J.D. Roby, W.C. Parks // J Biol Chem. – 2001. – Vol. 276 (13). – P. 10134–10144.

108. Fernández-Moreno M. Genetics in Osteoarthritis / M. Fernández-Moreno, I. Rego, V. Carreira-Garcia // Curr Genomics. – 2008. – № 9 (8). – P. 542–547.

109. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population / C. Qintao, L. Yan, D. Changhong [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2014. – Vol. 18 (12). – P. 826–831.

110. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction / A.B. Jorgensen, R. Frikke-Schmidt, A.S. West [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs431 // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – P. 1826–1833.

111. Global burden of disease and risk factors / C.J. Murray, A.D. Lopez, C.D. Mathers [et al.] // Washington: A copublication of the World Bank and Oxford University Press. – 2006. – P. 1–475.

112. Griffin T.M. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis / T.M. Griffin, F. Guilak // Exerc Sport Sci Rev. – 2005. – № 33. – P. 195–200.

113. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies / S. Rodriguez, T.R. Gaunt, N.M. Day. – DOI 10.1093/aje/kwn359 // American Journal of Epidemiology Advance Access. – 2009. – Vol. 169 (4). – P.505–514

114. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data / U.S. Nguyen, Y. Zhang, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004 // Ann Intern Med. – 2011. – Vol. 155 (11). – P. 725–732.

115. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques / P.D. Richardson, M.J. Davies, G.V.R. Born [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 99 (10). – P. 715–721.

116.Influences of variations across the MMP-1 and MMP-3 genes on the serum levels of MMP-1 and -3 and disease activity in rheumatoid arthritis / Y. Chen, N.B. Nixon,

P.T. Dawes, D.L. Mattey. – DOI 10.1038/gene.2011.46 // Genes Immun. – 2012. – № 13. – P. 29–37.

117. Jabtonska-Trypuc. Matrix metalloproteinases (MMПs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs / Jabtonska-Trypuc, Matejczyk, Rosochacki. – DOI 10.3109/14756366.2016.1161620 // J. Enzyme. Inhib. Med. Chem. – 2016. – Vol. 31 (supl.1). – P. 177183.

118. Kopec J.A. Trends in physician-diagnosed osteoarthritis incidence in an administrative database in British Columbia, Canada, 1996–1997 through 2003–2004 / J.A. Kopec, M.M. Rahman, E.C. Sayre // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 15, № 59 (7). – P. 929–934.

119. Leung Y.Y. A perspective on ostheoathritis research in Singapore / Y.Y. Leung, Y.H. Pua, J. Thumbo // Proceeding of Singapore healthcare. – 2013. – № 22 (1). – P. 31–39.

120. Lievence A.M. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review / A.M. Lievence, S.M. Bierma-Zeinstra, A.P. Verhagen // Rheumatology (Oxford). – 2002. – Vol. 41 (10). – P. 1155–1162.

121. Mabey T. Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives / T. Mabey, S. Honsawek. – DOI 10.1155/2015/383918 // International Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 2015, ID 383918. – 14 p.

122. March L.M. Epidemiology of ostheoarthritis in Australia / L.M. March, H. Bagga // Med J Aust. – 2004. – Vol. 1, № 180, 5 Suppl. – P. 6–10.

123. Marchenko G.N. MMP-28, a new human matrix metalloproteinase with an unusual cysteine-switch sequence is widely expressed in tumors / G.N. Marchenko, A.Y. Strongin // Gene. – 2001. – Vol. 265 (1-2). – P. 87–93.

124. Matrix metalloproteinase-1 associates with intracellular organelles and confers resistance to lamin A/C degradation during apoptosis / G.A. Limb, K. Matter, G. Murphy [et al.] // Am J Pathol. – 2005. – Vol. 166 (5). – P. 1555–1563.

125. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is present in the nucleus of cardiac myocytes and is capable of cleaving poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) in vitro / J.A. Kwan, C.J. Schulze, W. Wang [et al.] // FASEB J. – 2004. – Vol. 18 (6). – P. 690–692.

126. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosuspatients / F. Bahrehmand, A. Vaisi-Raygani, A. Kiani [et al.]. – DOI 10.1177/0961203312436857 // Lupus. – 2012. – № 21 (6). – P. 616–624.

127. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis / I. Tchetverikov, L.R. Lard, J. DeGroot [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62 (11). – P. 1094–1099.

128. Misra D. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. / D. Misra, S.L. Booth, I. Tolstykh [et al.]. – DOI 10.1016/s1063-4584(10)60073-8 // Am J Med. – 2013. – Vol. 126 (3). – P. 243–248.

129. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee meniscectomy / I. Pengas, S. Eldridge, A. Assiotis, M. McNicholashttps [et al.]. – DOI 10.1186/s40634-018-0132-x // J.Exp.Orthop. 2018. – № 5 (1). – P. 21.

130. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study / L.L. Laslett, S. Quinn, J.R. Burgess [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2012-202831 // Ann Rheum Dis. – 2014. – № 73 (4). – P. 697–703.

131. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease / B. Mittal, A. Mishra, A. Srivastava [et al.] // Adv Clin Chem. – 2014. – Vol. 64. – P. 1–72.

132. Osteoarthritis of finger joint in Finns ages 30 or over prevalence, determinants and association with mortality / M.M. Haara, P. Manninen, H. Kroger [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2003. – № 62 (2). – P. 151–158.

133. Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors / D. Felson, R. Lawence, P. Dieppe [et al.] // Ann Intern Med. – 2000. – № 133 (8). – P. 635–646.

134. Pei D. Cysteine array matrix metalloproteinase (CA-MMP)/MMP-23 is a type II transmembrane matrix metalloproteinase regulated by a single cleavage for both secretion and activation / D. Pei, T. Kang, H. Qi // J Biol Chem. – 2000. – Vol. 275 (43). – P. 33988–33997.

135. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study / C. Kim, K.D. Linsenmeyer, S.C. Vlad [et al.]. – DOI 10.1002/art.38795 // Arthritis Rheumatol. – 2014. – № 66 (11). – P. 3013–3017.

136. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip ostheoarthritis in Greece. The ESORDIG study / A.A. Andrianakos, L.K. Kontelis, D.G. Karamitsos [et al.] // J Rheumatol. – 2006. – № 33 (12). – P. 2507–2513.

137. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space / P. Lanyon, S. O'Reilly, A. Jones [et al.] // Ann Rheum Dis. – 1998. – Vol. 57 (10). – P. 595–601.

138. Reijman M. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam study / M. Reijman, H. Pols, A.P. Bergink [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66 (2). – P. 158–162.

139. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study / T.E. McAlindon, D.T. Felson, Y. Zhang [et al.] // Ann Intern Med. – 1996. – Vol. 125 (5) – P. 353–359.

140. Reynard L.N. Genetics and epigenetics of osteoarthritis / L.N. Reynard, J. Louhlin. – DOI 10.1016/j.maturitas.2011.12.001 // Maturitas. – 2012. – Vol. 71 (3). – P. 200–204.

141. Sakowicz A. Association between ins4436A in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population / A. Sakowicz, P. Hejduk, T. Pietrucha // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2015. – Vol. 69. – P. 1245–1250.

142. Serum and knee synovial fluid matrix metalloproteinase-13 and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with late-stage osteoarthritis / K. Özler, E. Aktaş, C. Atay [et al.]. – DOI 10.1016/j.aott.2015.11.003 // Acta Orthop Traumatol Turc. – 2016. – Vol. 50 (3). – P. 356–361.

143. Serum and synovial matrix metalloproteinase-3 as markers of disease activity in early rheumatoid arthritis / M. Fawzy Rasha, A. Abdel Hamid Yasser, M. Albehesy

Mona, F. Aboelmaged Rasha. – DOI 10.4103/1110-161x.192257 // Rheumatology & rehabilitation. – 2016. – № 43 (4). – P. 173–183.

144. Sokolove J. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Latest Findings and Interpretations / J. Sokolove, M. Christin, C.M. Lepus. – DOI 10.1177/1759720x12467868 // Ther Adv Musculoskel Dis. – 2013. – Vol. 5 (2). – P. 77–94.

145. Spector T.D. Risk factors for osteoarthritis: genetics / T.D. Spector, A.J. MacGregor // Osteoarthritis Cartilage. – 2004. – Vol. 12, Suppl. A. – P. 39–44.

146. Stulberg S.D. The natural history of Legg-Calve-Perthes disease / S.D. Stulberg, D.R. Cooperman, R. Wallensten // J Bone Joint Surg Am. – 1981. – Vol. 63 (7). – P. 1095–1108.

147. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study / A.E. Wluka, S. Stuckey, C. Brand, F.M. Cicuttini // J Rheumatol. – 2002. – Vol. 29 (12). – P. 2585–2591.

148.Taskin N. Investigation of the MMP1 and MMP3 promoter polymorphisms in temporomandibular joint disorder / N. Taskin, K. Ulucan, K. Degin // J. Cell Mol. Biol. – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 63–68.

149. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis / D.R. Morris, E. Biros, O. Cronin [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2013-304129 // Heart. – 2014. – Vol. 100 (4). – P. 295–302.

150. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study / P. Laires, H. Canhao, A.M. Rodrigues [et al.]. – DOI 10.1186/s12889-018-5381-1 // BMC Public Health. – 2018. – № 18 (1). – P. 472.

151.The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / P.W. Serruys, A.T.L. Ong, M.-C. Morice [et al.] // Eurointervention. – 2005. – Vol. 1. – P. 219-227.

152. Valdes A.M. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis / A.M. Valdes, M. Doherty, T.D. Spector // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 124–127.

153. Vitamin E slows down the progression of osteoarthritis / X. Li, Z. Dong, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.3892/etm.2016.3322 // Exp Ther Med. – 2016. – № 12 (1). – P. 18–22.

154. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women / D.T. Felson, Y. Zhang, J.M. Anthony [et al.] // The Framingham Study. Ann Intern Med. – 1992. – № 116 (7). – 535–539.

155. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? / S. Thomas, H. Browne, A. Mobasheri [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/key011 // Rheumatology (Oxford). – 2018. – Vol. 1, № 57 (suppl. 4). – P. iv61-iv74.

156. Within – Person pain variability and mental health in older adults with osteoarthritis: an analysis across 6 european cohorts. / E.J. de Koning, E.J. Timmermans, N.M. van Schoor [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpain.2018.02.006 // J Pain. – 2018. – № 19 (6). – P. 690–698.

157. Zeng G.Q. High ММП-1, ММП-2, and ММП-9 protein levels in osteoarthritis // Genet. Mol. Res. – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 14811–14822.