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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент **Романова Елена Николаевна**

Официальные оппоненты:
Калягин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, г. Иркутск

Куклин Сергей Германович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ.
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии, г. Иркутск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово

Защита диссертации состоится «24» июня 2020 года в $9^{\underline{00}}$ на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте http://chitgma.ru

Автореферат разослан «____» ___ _____2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.118.02
д.м.н., доцент Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современные эпидемиологические исследования выявили новые социально-значимые заболевания, среди которых болезни костно-мышечной системы занимают ведущие позиции. При этом наиболее распространенной формой суставной патологии является остеоартроз (ОА), им страдает приблизительно 15 - 20% населения мира. По данным официальной статистики Минздрава России, число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается (Р.М. Балабанова и др., 2018; В.А. Насонова и др., 2011).

Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ОА является лидирующей причиной потери трудоспособности у взрослых. Кроме того, установлено, что люди, страдающие ОА, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с популяцией (В.А. Степанов и др., 2017, Е.Ю. Алексенко, 2011). Сочетание ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлено общими патогенетическими механизмами. В литературе последних лет все чаще обсуждаются два основных аспекта взаимосвязи: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и хроническое неспецифическое воспаление (Л.В. Лучихина и др., 2017; И.Ю. Головач и др., 2016; О.И. Мендель и др., 2010).

Известно, что одним из основных элементов атеротромбоза является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Повышенные уровни некоторых матриксных металлопротеаз (ММП) вносят значимый вклад в разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, оказывают влияние на ремоделирование сосудов и снижение эластичности артерий (О.М. Драпкина и др., 2014). Генотип ММП может быть важной детерминантой ремоделирования сосудов и их ригидности, связанной с возрастом. Под воздействием провоспалительных цитокинов хондроциты резко усиливают синтез ММП, прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща.

Полиморфизмы генов, кодирующих выработку ММП, влияют на уровень их продукции и могут обуславливать развитие дегенеративной патологии. Однако, значение полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов с остеоартрозом, не изучено.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучение атеросклеротического поражения сосудов при остеоартрозе внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. В.А. Степанов с соавт. (2017) провел анализ факторов кардиоваскулярного риска у больных остеоартрозом. О.М. Драпкина с соавт. (2014) описывают роль ММП в кардиологической практике, в том числе то, что активация ММП способствует росту атеросклеротической бляшки, а также стимулирует потенциальный разрыв новообразованных бляшек. 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 ММП, а также оксидантного статуса у лиц с различными формами ишемической болезни сердца. Ю.И. Рагино с соавт. (2018) проанализировали содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. Д.Е. Иванощук с соавт. (2018) провели анализ дифференциальной экспрессии ММП в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках. С.А. Демкин с соавт. (2017) изучили металлопротеиназы -1 и -13 как маркеров деструктивно-пролиферативного процесса в суставном хряще. Л.Н. Рогова (2018) представила роль ММП 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 особенности ММП-2,-3,-13 у данных пациентов.

Разработана модель прогнозирования риска развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с остеоартрозом, которая включает определение полиморфизма ММП-13 (rs2252070 T/C), рентгенологическую стадию процесса, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии, курение 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. В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования в параллельных группах. Использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

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 TC 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 TC ММП-13 (rs2252070).

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты исследования доложены на ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2019); VI, VII съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018-2019); 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).

Достоверность результатов работы обусловлена системной проработкой проблемы, достаточным объемом исследуемой выборки, использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Внедрение результатов работы. Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс кафедр поликлинической терапии, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы.

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

Работа поддержана грантом, объявленным Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе «УМНИК».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 16 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 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными целью и задачами, обследовано 132 пациента с диагнозом первичный полиостеоартроз в период с 2017 по 2019 гг., из них требованиям отбора соответствовали 100 человек (рис. 1): 54 женщины и 46 мужчин в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст составил 46,7±5,7 лет.

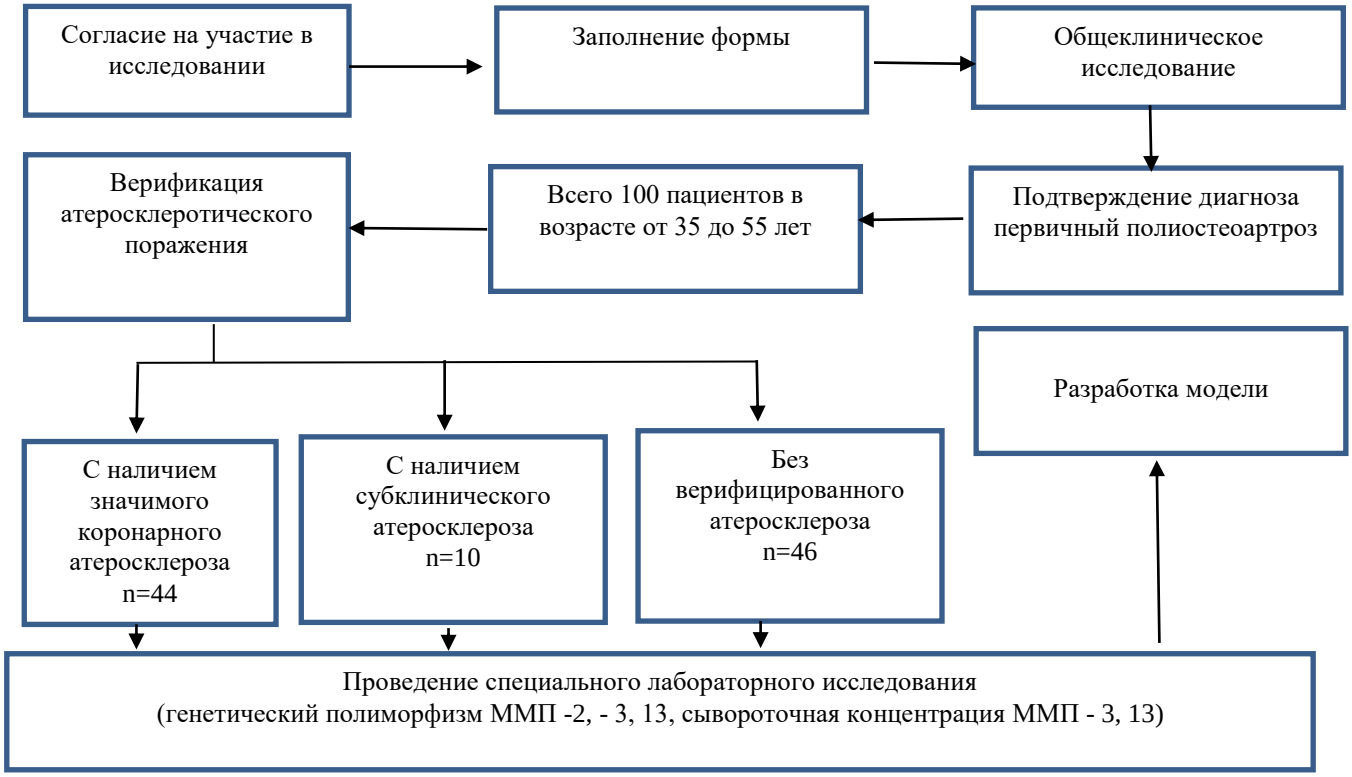

Рисунок 1. Дизайн исследования

Работа выполнена с учетом Хельсинкской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (решение №86 от 01.11.2017 года). Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: первичный полиостеоартроз с поражением трех и более групп суставов (верификация диагноза осуществлялась на основании клинических классификационных критериев ACR с учетом рентгенологических критериев Келгрена-Лоуренса); возраст исследуемых от 35 до 55 лет, индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м^2, уровень артериального давления не выше 179/109 в анамнезе, контролирующийся приемом

антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, диуретики, бета-блокаторы).

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании, вторичный остеоартроз, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания любой локализации, болезни крови (острые и хронические), эндокринные заболевания, беременность и лактация, женщины с менопаузой (в том числе - хирургической).

Общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза с анализом медицинской документации, физикальное обследование.

Лабораторные методы: исследование клинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, электролиты крови, АЛТ, АСТ, амилаза, КФК, МВ-КФК, ЛДГ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, липидный спектр), тропониновый тест пациентам, находящимся на стационарном лечении.

Инструментальные методы: стандартная ЭКГ на двенадцатиканальном электрокардиографе «Кардиотехника»; ЭхоКГ с помощью ультразвуковой системы «VIVID S5» (США); рентгенологическое исследование суставов; коронароангиографическое исследование (проводилось на ангиографическом аппарате ALLURAXperFD20 Philips 2012); УЗДГ брахиоцефальных сосудов и сосудов нижних конечностей (выполнялось на аппарате Voluson E8 производства GE Healthcare).

Исследование концентрации ММП - 3 и ММП - 13 производилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови в ИФА ридере «Эксперт 96» (Великобритания).

Молекулярно-генетическое исследование генотипов ММП-2 (rs2285053), ММП-3 (rs3025058), ММП-13 (rs2252070) проводилось с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016, Statistica, версия 10.0 (StatSoft), а также языка R (http://cran.r-

project.org). Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. 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-критерия Стьюдента. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ-квадрат (χ^2) Пирсона, при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность; 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 ожидаемым по закону Харди-Вайнберга, осуществлялось по критерию (χ^2) Пирсона; оценка ассоциаций рассчитывалась в значениях показателей ОШ (отношение шансов) и ОР (относительный риск). Для построения прогностической модели использовался бинарный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением изучаемых признаков, проведенный при помощи языка R (http://cran.r-project.org).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика больных остеоартрозом

В исследование вошли 100 пациентов с первичным полиостеоартрозом. Больные разделены на три группы с учетом данных коронароангиографического и ультразвукового исследований.

I группа - 44 пациента с первичным ОА и ИБС, представленной стабильной стенокардией I-III функционального класса, подтвержденной нагрузочными пробами по данным медицинской документации, а также результатами коронароангиографии (наличие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза - более 50% просвета сосудов).

II группа - 10 пациентов с гемодинамически незначимыми атеросклеротическими бляшками, верифицированными по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭхоКГ - исследования.

III группа - 46 пациентов с первичным ОА и отсутствием атеросклеротически измененных сосудов по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭхоКГ-исследования.

Клинические характеристики пациентов отражены в таблице 1.

Таблица 1

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}
Мужчины, n/%	37/83,1		3/30	6/13	**0,025**	**0,003**	**0,006**
Женщины, 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 [P25- P75]	3 [3;4]		6 [4;8]	6 [5;10]	**0,035**	**0,048**	0,72
Длительность заболевания, лет, Me [P25- P75]	6 [4;8]		4,5 [1;8]	7 [3;10]	**0,037**	0,075	**0,028**
Возраст дебюта ОА, Me [P25- P75]	34 [30;42]		38 [32;44]	36 [31;48]	0,079	0,064	0,059
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**
Артериальная гипертензия, 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).

Среди пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом преобладали мужчины – на 54% больше по сравнению с исследуемыми, имеющими субклиническое атеросклеротическое поражение (p=0,025) и на 71% больше (p=0,003) в отличие от когорты пациентов без верифицированного атеросклероза. По возрастному распределению исследуемых значимых отличий в группах не выявлено.

У обследуемых больных преобладал полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных (51,1%), тазобедренных (16,7%) и мелких суставов кистей (12,2%), 2-3 рентгенологической стадии по Келлгрену у 94,4% пациентов. Средняя длительность течения ОА у обследуемых без верифицированного атеросклероза была в полтора раза выше при сравнении с пациентами, имеющими субклиническое атеросклеротическое поражение (p=0,028) и в 1,3 раза выше, чем в группе пациентов со значимым коронарным атеросклерозом (p=0,028). Больные не различались по возрасту дебюта ОА, который в среднем составил от 30 до 48 лет. У пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом синовит встречался в 2 раза чаще по сравнению с больными без атеросклеротического поражения (p=0,016).

Среди исследуемых, процент курящих был выше в I группе больных на 25% по сравнению с пациентами, имеющими субклиническое атеросклеротическое поражение (p=0,045) и на 38% выше, чем у больных ОА без верифицированного атеросклероза (p=0,003). Этот факт согласуется с известными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. ИМТ у исследуемых пациентов не различался между группами.

Артериальная гипертензия (АГ) встречалась чаще в 1,73 раза у больных ОА с верифицированным коронарным атеросклерозом 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 исследуемых с АГ повышение артериального давления (АД) в анамнезе не превышало 2 степени, и были достигнуты целевые значения АД на регулярной антигипертензивной терапии

(ингибиторами АПФ у 54%, блокаторами рецепторов к ангиотензину - 46% и диуретиками - 38% пациентов). Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВС) в связи с артралгиями в обследуемых группах составляла от 56,8% до 70% и достоверно не различалась между исследуемыми; прием был нерегулярным, чаще всего использовались диклофенак, ортофен, нимесулид. Наибольшая приверженность пациентов к терапии SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), в частности терафлексом и артрой, выявлена у пациентов без верифицированного атеросклероза – 54%, что в 2,9 и 1,8 раза превосходит I и II группы соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, исследуемые пациенты были сопоставимы по возрасту, ИМТ, терапии НПВС; при этом длительность течения ОА была выше во II и III группах исследуемых. Среди больных, страдающих ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом, преобладали курящие пациенты, практически не применявшие хондропротекторы, с наличием АГ и синовита в анамнезе; по гендерному составу преобладали мужчины.

Особенности липидного спектра у пациентов с первичным остеоартрозом

Оценка показателей липидного спектра продемонстрировала, что уровень холестерина – липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) был выше на 18,3% среди пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом по сравнению с больными без атеросклеротического поражения. Кроме того, данный показатель был выше в 1,39 раза у пациентов с субклиническим атеросклеротическим поражением при сравнении с пациентами без верифицированного атеросклероза.

Среди обследованных пациентов уровень триглицеридов (ТГ) был выше на 13,3% ($p=0,02$) у больных с коронарным атеросклерозом, по сравнению с исследуемыми без верифицированного атеросклероза (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидного спектра у пациентов с первичным полиостеоартрозом, Me [P25- P75]

Показатели, ммоль/л	I группа (n=44)	II группа (n=10)	III группа (n=46)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
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). p_{I-II}, p_{II-III}, p_{I-III} - различия при сравнении между группами исследуемых.

Установлено, что гиполипидемическую терапию (препараты группы статинов) больные ОА и коронарным атеросклерозом получали лишь в 27% случаев (12 человек).

Таким образом, у пациентов с ОА и коронарным атеросклерозом показатели ТГ и ХС–ЛПНП превышали таковые среди больных без верифицированного атеросклероза. Выявлено использование недостаточных доз статинов, а также низкая приверженность больных к лечению.

Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом

У пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом (n=44) преобладал правый тип кровотока (93%). Отмечено, что наибольший процент атеросклеротического поражения приходился на ствол левой коронарной артерии и ее ветви. При сравнении частоты атеросклеротического поражения коронарного русла выявлено, что наиболее часто (39% случаев) поражалась передняя нисходящая артерия (ПНА) (рис. 2).

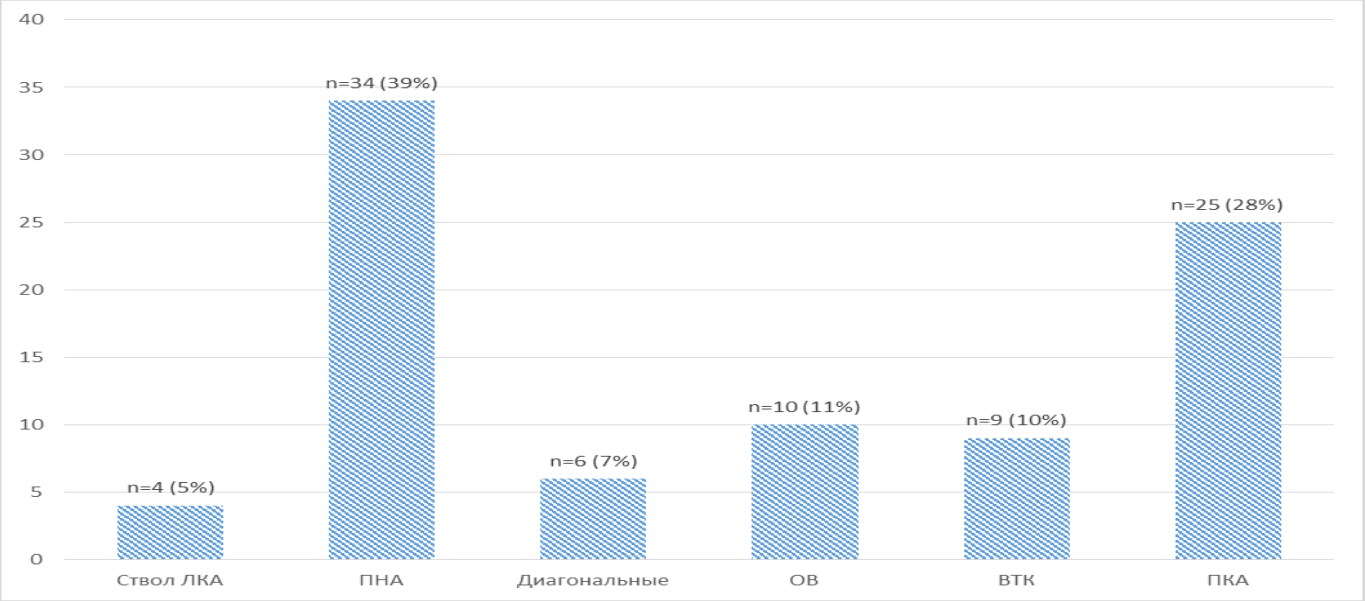

Рисунок 2. Локализация поражения коронарного русла у пациентов с ОА.

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, Диагональные- диагональные ветви ПНА, ОВ – огибающая ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия

В обеих частях коронарного русла у пациентов преобладал гемодинамически значимый атеросклероз от 50% до 100% поражения сосуда (рис. 3, 4). Субокклюзия в правой части коронарного русла встречалась в 1,73 раза чаще, что составило 59% в структуре гемодинамически значимых случаев поражения.

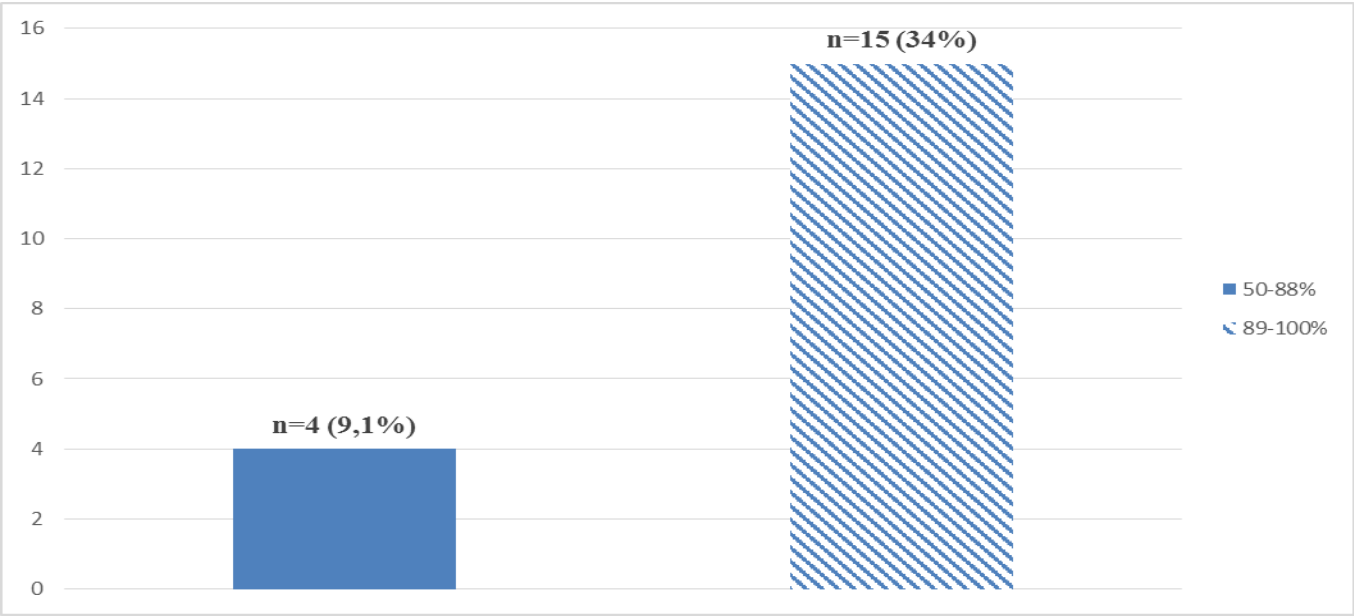

Рисунок 3. Выраженность поражения атеросклерозом левой части коронарного русла.

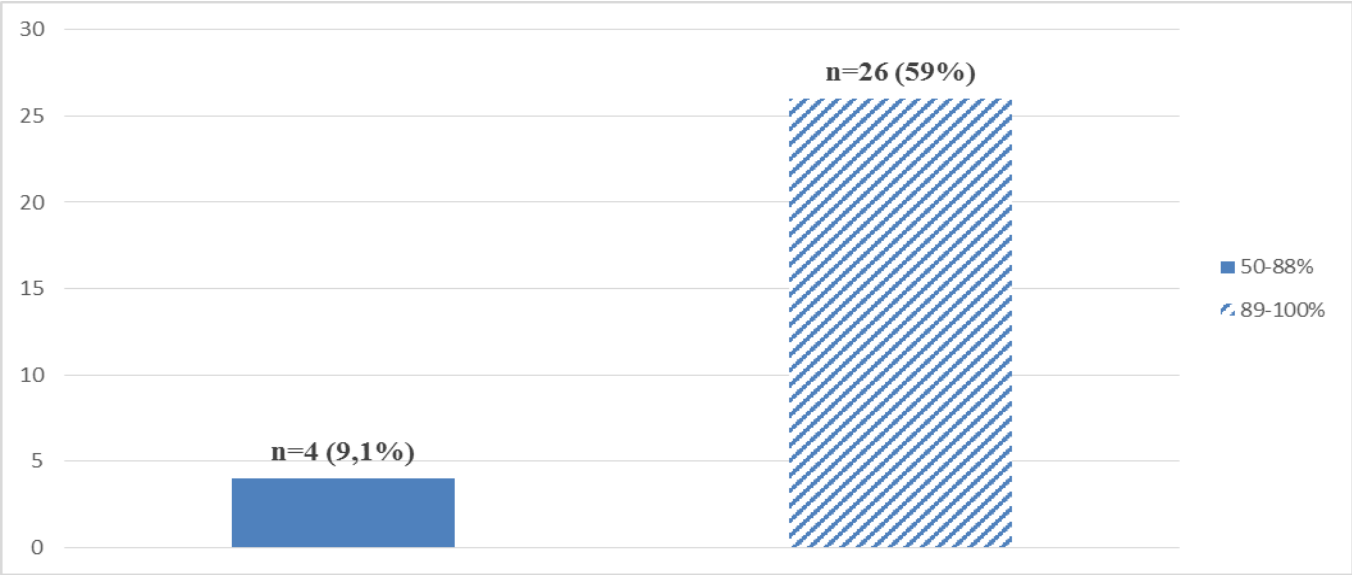

Рисунок 4. Выраженность поражения атеросклерозом правой части коронарного русла

Таким образом, при изучении особенностей поражения коронарного русла установлено, что у всех исследуемых пациентов имелось гемодинамически значимое поражение коронарных артерий с вовлечением от 2 до 4 ветвей; наиболее часто поражалась ПНА (39% случаев).

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

Выявлено повышение содержания ММП в сыворотке крови у пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне ОА для ММП-3 на 4,8% ($p<0,05$) и на 34,9% для ММП-13 ($p<0,05$) по сравнению с больными ОА без коронарного атеросклероза. Максимальная концентрация ММП-3 в данной группе составила 188 000 пг/мл и ММП-13 - 520,4 пг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Показатели сывороточной концентрации ММП-3 и -13 у больных с первичным полиостеоартрозом, Me [P 25- P75]

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	85 900 [49900;114700]	93 550 [51250;110550]	81 775 [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); p_{I-II}, p_{II-III}, p_{I-III} - различия при сравнении между группами исследуемых.

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

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

Распределение частоты генотипов и аллелей в группах исследуемых пациентов для изучаемых полиморфных маркеров определялось на соответствие

закону Харди-Вайнберга. При сравнении генотипов полиморфизмов полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено.

Носительство гомозиготного аллеля С полиморфизма (rs2285053 C/T) гена ММП-2 у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом встречалось в 77,27% случаев (табл. 4).

Таблица 4

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

Группы Генотипы и аллели	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.

Гомозиготный мутантный вариант T/T гена ММП-2 в группах исследуемых не встречался. Примечательно, что распространенность аллелей С и Т одинакова среди пациентов с коронарным атеросклерозом и без него (p=0,08).

Расчет ОШ и ОР для генотипа ММП-2 представлен в таблице 4.

Установлено, что носительство гомозиготного аллеля Т полиморфизма (rs3025058 T/C) гена ММП -3 и гетерозиготного варианта генотипа T/C практически одинаково распределилось среди больных с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него (табл. 5).

Таблица 5

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

Группы Генотипы и аллели	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.

При анализе исходных данных в исследуемых группах не выявлено разницы между генотипами гена ММП-3. Гомозиготный вариант C/C гена ММП-3 не встречался среди групп обследуемых. Влияние аллеля C на наличие коронарного атеросклероза у исследуемых пациентов не доказано.

Расчет ОШ и ОР для генотипа ММП -3 представлен в таблице 5; достоверного преобладания частоты аллелей и генотипов среди исследуемых пациентов не выявлено.

Выяснено, что носительство гомозиготного полиморфизма TT гена ММП -13 (rs2252070 T/C) (табл. 6) выше у пациентов без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,9 раз при сравнении с больными первичным полиостеоартрозом и коронарным атеросклерозом, где распространенность данного генотипа составила 31,81% (p=0,031).

Гетерозиготный вариант генотипа T/C чаще встречался у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом – 59,1%, что в 1,7 раз чаще, чем у

больных без коронарного атеросклероза (p=0,036). Расчет ОШ и ОР для генотипа ММП -13 представлен в таблице 6. Носительство генотипа ММП – 13 ТС в 2,7 раза повышает риск развития коронарного атеросклероза.

Таблица 6

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

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

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

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

Таким образом, у больных первичным остеоартрозом носительство гомозиготного полиморфизма Т гена ММП –13 (rs2252070), вероятнее всего, носит протективный характер, тогда как гетерозиготный вариант полиморфизма ММП –13 (rs2252070 T/C) в 2,7 раза повышает риск развития значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Отличий по распространенности полиморфизмов

ММП -2, -3 между группами пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него не выявлено.

Прогнозирование развития коронарного атеросклероза при первичном остеоартрозе

Нами 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.

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 оставлены факторы, обладающие наибольшей достоверностью. Точность предсказания увеличивалась при наличии данных об артериальной гипертензии, курении, рентгенологической стадии, синовита в анамнезе, а также терапии хондропротекторами.

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 (ТС ММП13). При наличии других показателей в дополнение к уже отобранным, не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности.

Графически влияние факторов, включенных в модель, отображено в виде древовидного графика (forest plot) (рис.5). На изображении видно, что такие показатели как: наличие АГ, курение, генотип ТС ММП -13, 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.

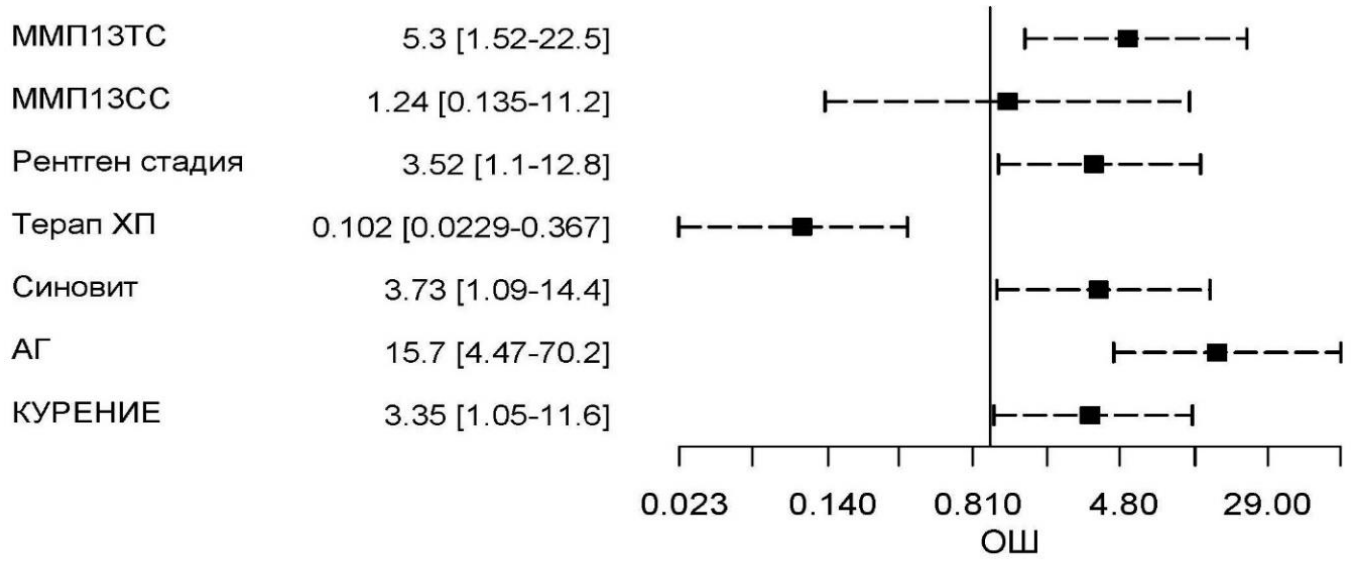

Рисунок 5. Факторы риска развития коронарного атеросклероза у больных ОА

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, e – основание натуральных логарифмов, равное 2,71.

Для оценки модели был проведен ROC-анализ. Значение AUC (area under curve) для данной модели составляет 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.

Таким образом, наибольшее значение в прогнозировании развития 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.

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):

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

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

При значении коэффициента р≥0,33 определяется 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 рекомендована оценка предтестовой вероятности ИБС, нагрузочных проб и МСКТ в технике «кальций scoring», исследование липидного спектра.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России:

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

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

3. 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. 13, № 2. – С. 105–111.

4. Роль полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ - 2, - 3 и - 13 в развитии коронарного атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом / О.О. Портянникова, Е.Н. Романова, А.В. Говорин, С.М. Цвингер. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-2-155-160 // Архив внутренней медицины. – 2020. – № 2 (10). – С. 155–160.

Публикации в прочих изданиях:

5. 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.

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

7. 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.

8. Портянникова О.О. Клинический статус пациента с остеоартрозом в зависимости от фенотипа заболевания (тезисы) / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, Е.Н. Романова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56 (3, прил. 2). – С. 84 (тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 26-28 сент. 2018 г.).

9. Портянникова О.О. Нарушение функции эндотелия у пациентов с первичным генерализованным остеоартрозом и атеросклерозом (тезисы) / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, Е.Н. Романова // Российский национальный конгресс кардиологов 2019 : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 462.

10. Портянникова О.О. Повреждение эндотелия и тяжесть суставного синдрома у больных первичным остеоартритом (тезисы) / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, прил.1. – С. 36.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛКА – левая коронарная артерия

ММП – матриксные металлопротеиназы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОА – остеоартроз

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ОХС – общий холестерин

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ТГ – триглицериды

УЗДГ БЦА - ультразвуковая допплерография брахиоцефальных артерий

ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС-ЛПОНП - холестерина липопротеидов очень низкой плотности

ХС-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой

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