

На правах рукописи

Лог

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» декабря 2020 года в 9⁰⁰ 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 (В.А. Насонова и др., 2011; Р.М. Балабанова и др., 2018).

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 (Е.Ю. Алексенко, 2011; В.А. Степанов и др., 2017). 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 (О.И. Мендель и др., 2010; И.Ю. Головач и др., 2016; Л.В. Лучихина и др., 2017).

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 -2, -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) провели 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 более 1400 генетических полиморфных вариантов, в том числе иммунорегуляторных молекул, метаболизма липидов 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, хемоаттрактантов 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 маркеры деструктивно-пролиферативного процесса в суставном хряще. Л.Н. Рогова (2018) представила роль ММП в патогенезе остеоартроза.

Таким образом, значение матриксных металлопротеиназ -2, -3 и -13 как компонентов неспецифического субклинического воспаления в развитии значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных остеоартрозом требует дальнейшего исследования.

Цель исследования: на основании изучения особенностей клинического течения первичного остеоартроза, содержания в крови ММП-3, -13, генетического

полиморфизма ММП-2, -3, -13 разработать прогностические критерии развития коронарного атеросклероза у этой категории больных.

Задачи исследования:

1. Провести анализ особенностей клинического течения первичного остеоартроза в сопоставлении с выраженностью коронарного атеросклероза.
2. Изучить содержание ММП-3, -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом.
3. Исследовать роль полиморфизма 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 и отсутствии терапии хондропротекторами.

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

Установлено, что носительство генотипа ТС полиморфизма ММП-13 (rs2252070) ассоциируется с риском 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 и отсутствие терапии хондропротекторами. Данная модель может быть применена 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. Степень выраженности коронарного атеросклероза на фоне первичного остеоартроза ассоциируется со II-III рентгенологической стадией процесса, наличием в анамнезе синовита и отсутствием терапии хондропротекторами.
2. У больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом увеличивается сывороточная концентрация ММП-3, ММП-13, а также отмечается ассоциация значимого атеросклероза коронарных артерий с генотипом ТС ММП-13 (rs2252070).
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).

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты исследования доложены на международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018); IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018);

Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2019); конкурсе, объявленном «Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе «УМНИК» (Чита, 2019); VI, VII, VIII Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018-2020).

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 12 научных работ, из них 5 статей 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 14 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 86 отечественных и 73 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными целью и задачами, обследовано 142 пациента с диагнозом первичный полиостеоартроз в период с 2017 по 2020 гг., из них требованиям отбора соответствовали 106 человек (рис. 1): 28 женщин и 78 мужчин в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст составил $46,7 \pm 5,63$ 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 суставов (верификация диагноза осуществлялась на основании клинических классификационных критериев ACR с учетом рентгенологических критериев Келлгрена-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, СРБ, ревматоидный фактор, мочевиная 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 Крускала-Уоллиса и медианный тест. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони или T-критерия Стьюдента. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ^2 -квадрат (Pирсона), при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность. 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 106 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 - 14 пациентов с гемодинамически незначимыми атеросклеротическими бляшками, верифицированными по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭхоКГ - исследования.

III группа - 48 пациентов с первичным ОА и отсутствием атеросклеротически измененных сосудов по данным УЗДГ брахиоцефальных

артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭхоКГ-исследования, коронароангиографии.

Клинические характеристики пациентов отражены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных первичным остеоартрозом

Характеристики	I группа (n=44)		II группа (n=14)	III группа (n=48)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Мужчины, n/%	37/83,1		9/64,3	32/66,7	0,11	0,092	0,87
Женщины, n/%	7/16,9		5/35,7	16/33,3	0,11	0,092	0,87
Возраст, лет	48,79±5,01		46,21±6,39	46,28±6,28	0,69	0,16	0,07
Количество пораженных суставов, Me [P25- P75]	4 [3;6]		6 [5;8]	6 [5;9]	0,036	0,017	0,27
Длительность заболевания, лет, Me [P25- P75]	6 [4;8]		8 [5;7]	8,5 [5;9]	0,052	0,17	0,06
Возраст дебюта ОА, Me [P25- P75]	34 [30;42]		37 [32;43]	36 [31;48]	0,079	0,061	0,073
Рентгенологическая стадия, n/%	I	0	3/21,46	6/12,5	0,014	0,04	0,4
	II	26/59	10/71,4	36/75	0,4	0,16	0,78
	III	18/41	1/7,14	6/12,5	0,043	0,0019	0,57
Наличие синовита, n/%	20/45,5		3/21,4	11/22,9	0,19	0,04	0,39
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	25,48±1,35		24,5±2,59	24,89±2,49	0,07	0,622	0,93
Курение, n/%	24/54,5		6/42,8	22/45,8	0,65	0,53	0,84
Артериальная гипертензия, n/%	38/86,4		9/64,3	33/68,75	0,15	0,08	0,75
Терапия хондропротекторами, n/%	8/18,18		3/21,4	25/52,1	0,78	0,0015	0,042
Терапия НПВС, n/%	25/56,8		9/64,3	30/62,5	0,62	0,58	0,9

Примечание. Статистически значимые различия при $p < 0,05$ (выделены жирным шрифтом).

По гендерному и возрастному составу группы исследуемых пациентов не различались.

У обследуемых больных преобладал полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных (42%), тазобедренных (17%) и мелких суставов кистей (12%), 2-3 рентгенологической стадии по Келлгрену у 92% пациентов. Средняя длительность течения ОА у обследуемых не отличалась. 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 1,8 раза чаще по сравнению с больными без атеросклеротического поражения ($p=0,04$).

В группах пациентов с субклиническим атеросклерозом и без клинико-инструментальных признаков такового, среднее значение количества пораженных суставов в 1,5 раза выше, чем среди больных I группы ($p<0,05$). В тоже время наблюдалось преобладание более тяжелых рентгенологических стадий поражения суставов у пациентов с верифицированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий по сравнению со II и III группами исследуемых больных ($p=0,043$; $p=0,0019$)

Процент курящих, пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также показатель ИМТ у исследуемых - не различались между группами.

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 56%, блокаторами рецепторов к ангиотензину - 48% и диуретиками - 38% пациентов). Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВС) в связи с артралгиями в обследуемых группах составляла от 56,8% до 64,3% 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) выявлена у пациентов без верифицированного атеросклероза – 52,1%, что в 2,9 и 2,4 раза превосходит I и II группы соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, терапии НПВС, курению, наличию АГ, длительности течения ОА. В группе больных, страдающих ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом преобладали пациенты со II-III рентгенологической стадией ОА, синовитом в анамнезе, не применявшие хондропротекторы.

Особенности липидного спектра у пациентов с первичным остеоартрозом

Оценка показателей липидного спектра продемонстрировала, что уровень холестерина – липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) был выше на 24,6% среди пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом по сравнению с больными без атеросклеротического поражения. Кроме того, данный показатель был выше на 3% у пациентов с субклиническим атеросклеротическим поражением при сравнении с пациентами без верифицированного атеросклероза.

Среди обследованных пациентов уровень триглицеридов (ТГ) был выше на 13,9% ($p = 0,015$) у больных с коронарным атеросклерозом, по сравнению с исследуемыми без верифицированного атеросклероза (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидного спектра у пациентов с первичным остеоартрозом,
Ме [P25- P75]

Показатели, ммоль/л	I группа (n=44)	II группа (n=14)	III группа (n=48)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
ОХС	4,55 [3,64;5,25]	4,10 [3,2;5,3]	4,37 [3,59;4,95]	0,48	0,51	0,17
ХС-ЛПНП	3,17 [2,77;4,04]	2,46 [2,37;3,04]	2,39 [1,98;3,04]	0,53	0,046	0,031
ХС-ЛПОНП	0,36 [0;0,66]	0,20 [0;0,55]	0,4 [0;0,91]	0,12	0,68	0,72
ХС-ЛПВП	0,93 [0,69;1,14]	0,95 [0,67;1,2]	0,94 [0,75;1,12]	0,96	0,84	0,31
ТГ	1,23 [0,26;1,6]	1,30 [0,18;2]	1,07 [0,86;1,44]	0,73	0,015	0,44

Примечание. Статистически значимые различия при $p < 0,05$ (выделены жирным шрифтом). р_{I-II}, р_{I-III}, р_{II-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), преимущественно статинами ранних генераций, в низких дозах, не достигающих целевых.

Таким образом, в группе пациентов с ОА и коронарным атеросклерозом показатели ТГ и ХС – ЛПНП превышали таковые по сравнению с группой без верифицированного атеросклероза. Выявлено использование недостаточных доз статинов, а также низкая приверженность больных к гиполипидемической терапии.

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).

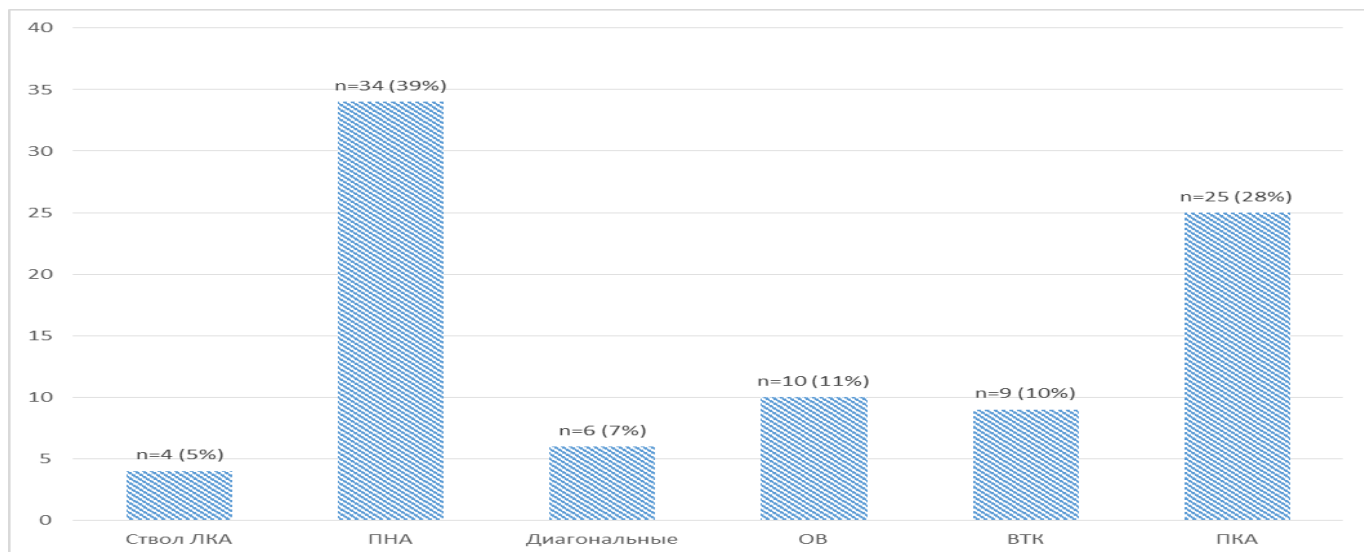


Рисунок 2. Локализация поражения коронарного русла у пациентов с ОА. *Примечание.* ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, Диагональные- диагональные ветви ПНА, ОВ – огибающая ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия

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.

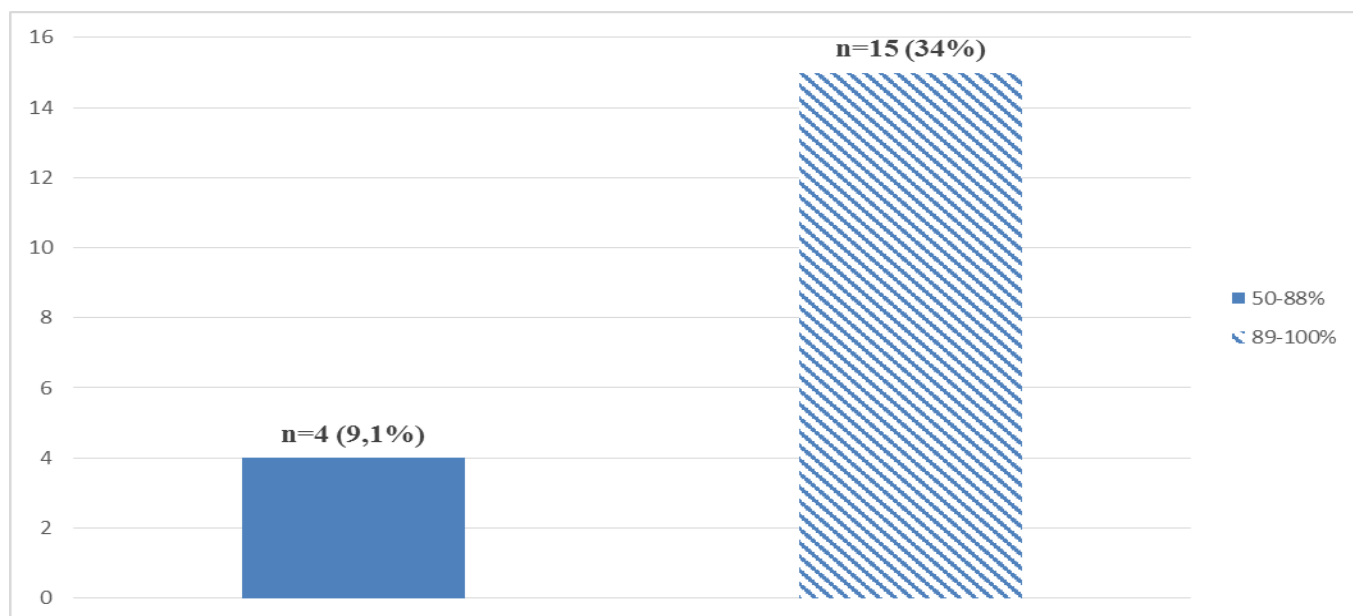


Рисунок 3. Выраженность поражения атеросклерозом левой коронарной артерии и ее ветвей у пациентов с ОА.

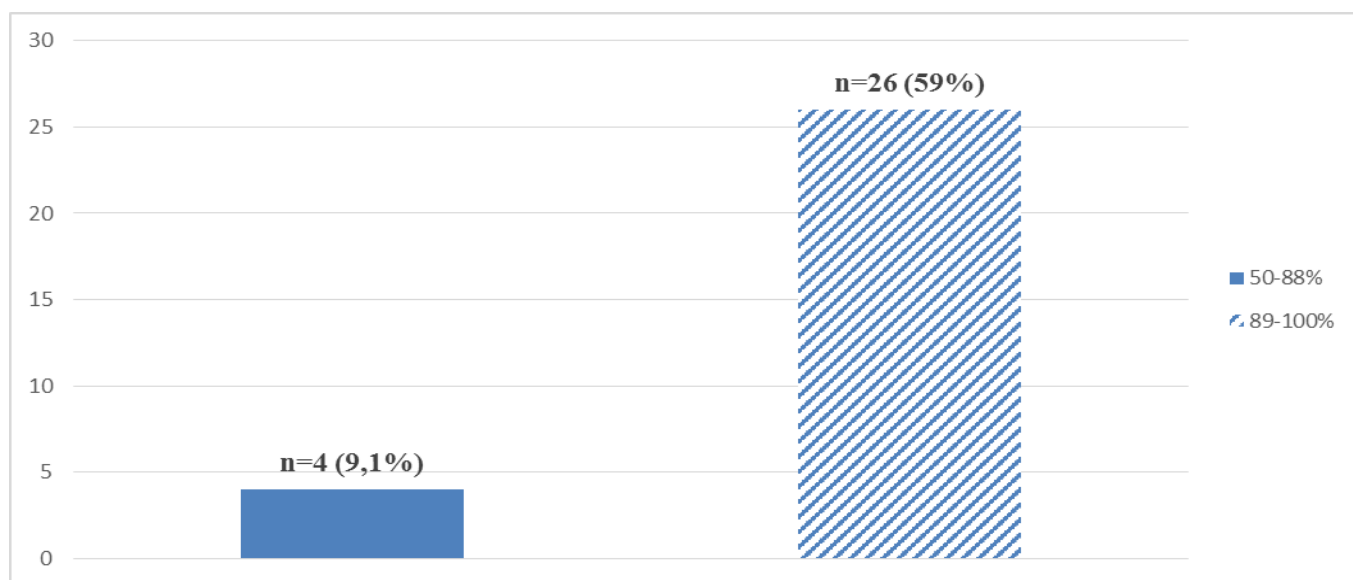


Рисунок 4. Выраженность поражения атеросклерозом правой коронарной артерии и ее ветвей у пациентов с ОА.

Аорто-коронарное шунтирование рекомендовано 18% пациентов с количеством баллов ≥ 33 по результатам коронароангиографического исследования, а также дополнительных расчетов по шкале SYNTAX (рис.5), остальным проведено ЧКВ со стентированием.

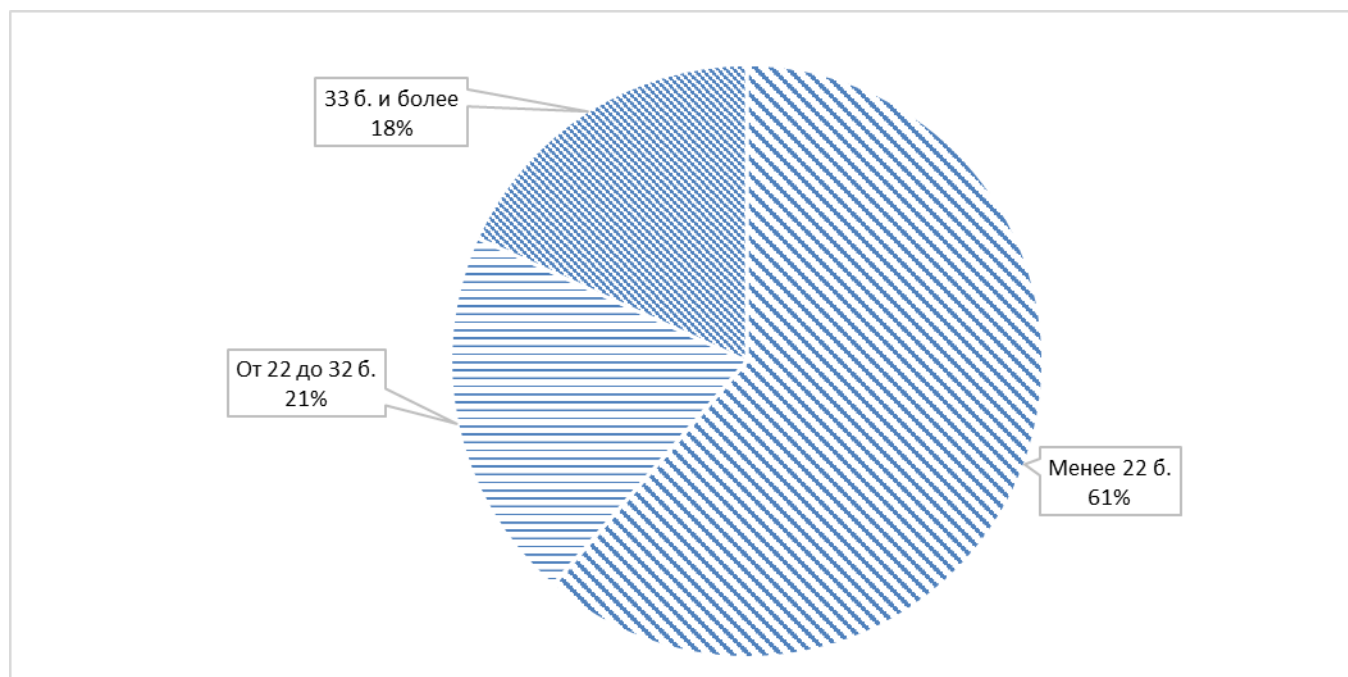


Рисунок 5. Характеристика поражения коронарного русла по шкале SYNTAX у пациентов с ОА и коронарным атеросклерозом.

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). При сравнении клинических характеристик ОА у пациентов с различным SYNTAX-индексом значимых отличий не выявлено.

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 в 2,7 раза ($p < 0,05$) и в 1,7 раза 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 остеоартрозом, Ме [P 25- P75]

Уровень, пг/мл	I группа (n=44)	II группа (n=14)	III группа (n=48)	p _{I-II}	p _{II-III}	p _{I-III}
ММП-3	85 900 [49900;114700]	54 321 [51270;115200]	31 290 [3542,5;91650]	0,23	0,75	0,045
ММП-13	182,10 [101,15;300,9]	162,3 [151,65;232,3]	108,28 [48,49;169,2]	0,08	0,34	0,03

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 взаимоотношением 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 С/Т) гена ММП-2 у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом встречалось в 77,27% случаев (табл. 4).

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП-2 rs2285053 С/Т у пациентов с остеоартрозом

Группы	I группа (n=44)	III группа (n=48)	χ^2/ p_{I-III}
Генотипы и аллели n (%)			
СС	34 (77,27) ОР=1,24 ОШ=2,04	30 (62,5)	0,19
СТ	10 (22,72) ОР=0,6 ОШ=0,49	18 (37,5)	
ТТ	-	-	
С	78 (88,6) ОР=1,09 ОШ=1,8	78 (81,25%)	0,16
Т	10 (11,4)	18 (18,75)	

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 Т/Т гена ММП-2 в группах исследуемых не встречался. Примечательно, что распространенность аллелей С и Т одинакова среди пациентов с коронарным атеросклерозом и без него ($p=0,16$).

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

Установлено, что носительство гомозиготного аллеля Т полиморфизма (rs3025058 Т/С) гена ММП -3 и гетерозиготного варианта генотипа Т/С 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 Т/С у пациентов с остеоартрозом

Группы	I группа (n=44)	III группа (n=48)	χ^2/ p_{I-III}
Генотипы и аллели n (%)			
ТТ	26 (59) ОР=1,23 ОШ=1,57	23 (47,92)	0,28
ТС	18 (41) ОР=0,79 ОШ=0,64	25 (52,08)	
СС	-	-	-
Т	70 (79,54) ОР=1,08 ОШ=1,37	71 (73,96)	0,37
С	18 (20,46)	25 (26,04)	

Примечание. см. таблицу 4.

При анализе исходных данных в исследуемых группах не выявлено различия между генотипами гена ММП-3. Гомозиготный вариант С/С гена ММП-3 не встречался среди групп обследуемых. Влияние аллеля С 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 ТТ гена ММП-13 (rs2252070 Т/С) (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=0,006).

Гетерозиготный вариант генотипа Т/С чаще встречался у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом – 59,1%, что в 1,8 раза чаще, чем у

больных без коронарного атеросклероза ($p=0,01$). Расчет ОШ и ОР для генотипа ММП-13 представлен в таблице 6. Носительство генотипа ММП–13 ТС в 1,78 раза повышает риск развития коронарного атеросклероза.

Таблица 6

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП-13 rs2252070 Т/С у пациентов с остеоартрозом

Группы	I группа (n=44)	III группа (n=48)	χ^2/ p -III
Генотипы и аллели n (%)			
ТТ	14 (31,81) ОР=0,52 ОШ=0,3	29 (60,42)	0,006
ТС	26 (59,1) ОР=1,78 ОШ=2,9	16 (33,3)	0,01
СС	4 (9,09) ОР=1,45 ОШ=1,5	3 (6,28)	0,6
Т	54 (61,36) ОР=0,79 ОШ=0,47	74 (77,08)	0,02
С	34 (38,64)	22 (22,92)	

Примечание. см. таблицу 4.

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 Т/С) в 2,9 раза повышает шанс 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, 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=4,6 [1,41-17,75]) развития атеросклероза демонстрирует наличие гетерозиготного полиморфизма (ТС ММП13). При наличии других показателей в дополнение к уже отобраным, не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности.

Графически влияние факторов, включенных в модель, отображено в виде древовидного графика (forest plot) (рис.6). На изображении видно, что такие показатели как: наличие АГ, 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.

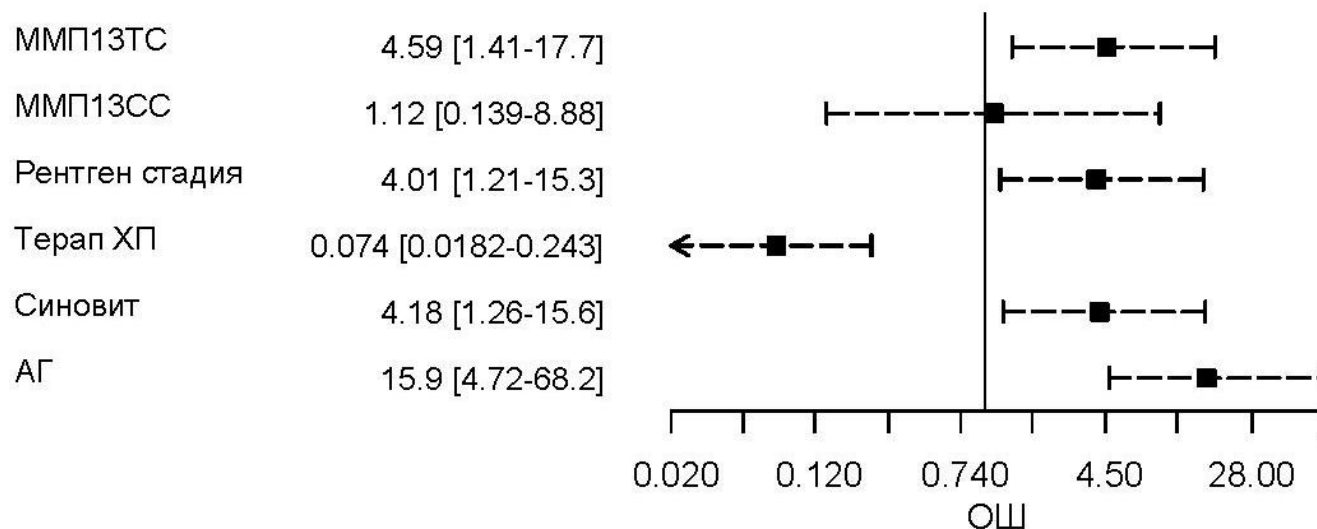


Рисунок 6. Факторы риска развития коронарного атеросклероза у больных ОА

Общий вид модели строится следующим образом:

$$B = B_0 + B_1 * X_1 + \dots + B_n * X_n$$

При наличии указанных исходных параметров получается следующее уравнение:

$$B = -5,38 + 1,524 \times \text{ММП13 ТС} + 0,112 \times \text{ММП13 СС} + 1,388 \times \text{Рентген} \\ - \text{стадия} + 2,767 \times \text{АГ} - 2,6 \times \text{Терап ХП} + 1,431 \times \text{Синовит}$$

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

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 88,4%, 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 0,42.

Таким образом, наибольшее значение в прогнозировании развития коронарного атеросклероза при первичном остеоартрозе имеют: генотип ММП –13 (rs2252070 Т/С), рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии; отсутствие терапии хондропротекторами.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с первичным остеоартрозом и коронарным атеросклерозом по сравнению с группой без атеросклероза чаще встречались: II (59%) – III (41%) рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе синовита (45,5%) и отсутствие терапии хондропротекторами (81,8%).
2. У больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом выявлено увеличение в сыворотке крови концентрации ММП-3 в 2,7 раз и ММП-13 в 1,7 раз по сравнению с больными без атеросклероза.
3. У пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом в 1,8 раз чаще встречалось носительство генотипа ТС гена ММП-13 (rs2252070) по сравнению с больными без клинико-инструментальных признаков атеросклероза. Шанс развития гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий в случае носительства генотипа ТС гена ММП-13 (rs2252070) был в 2,9 раза выше, чем при носительстве генотипа ТТ.
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 Т/С), рентгенологическая стадия остеоартроза, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии 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 синовита, артериальной гипертензии, а также отсутствия в лечении приема хондропротекторов.

2. Для оценки риска развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом рекомендовано использование расчета коэффициента (p):

$$B = -5,38 + 1,524 \times \text{ММП13 ТС} + 0,112 \times \text{ММП13 СС} + 1,388 \times \text{Рентген} \\ - \text{стадия} + 2,767 \times \text{АГ} - 2,28 \times \text{Терап ХП} + 1,431 \times \text{Синовит}$$
$$p(\text{АТЕРОСКЛЕРОЗА}) = \frac{1}{1 + e^{-B}}$$

При значении коэффициента $p \geq 0,42$ - высокий риск развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза. При значении коэффициента $p < 0,42$ – низкий риск развития гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом.

3. Всем больным первичным остеоартрозом и коэффициентом «p» $\geq 0,42$ рекомендована оценка претестовой вероятности ИБС с выполнением нагрузочного тестирования в зависимости от результатов, а также 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.
5. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом с коронарным атеросклерозом / О.О. Портянникова, Е.Н. Романова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 3. – С. 31–37. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 14.10.2020).

Публикации в прочих изданиях:

6. 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.
7. 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.

8. Остеоартроз: этиология, эпидемиология, факторы риска / 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.

9. 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.).

10. 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.

11. 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.

12. Портянникова О.О. Влияние генетического полиморфизма матричных металлопротеиназ – 2, - 3, - 13 на развитие коронарного атеросклероза у пациентов с первичным полиостеоартрозом / О.О. Портянникова, Е.Н. Романова, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // VIII Съезд терапевтов Забайкальского края : сборник /под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2020. – С. 115–120.

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 доплерография брахиоцефальных артерий

ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС-ЛПОНП - холестерина липопротеидов очень низкой плотности

ХС-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ХП – хондропротекторы

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

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