

*На правах рукописи*



Цвингер Светлана Матвеевна

**СУБКЛИНИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ  
ОСТЕОАРТРОЗОМ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И КРИТЕРИИ  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Чита – 2021

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

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор, Заслуженный врач РФ

**Говорин Анатолий Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Гринштейн Юрий Исаевич** – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой терапии ИПО, г. Красноярск

**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 РФ, заведующий кафедрой терапии, г. Иркутск

**Зонова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, г. Новосибирск

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Кемерово

Защита диссертации состоится «23» июня 2021 года в 13<sup>00</sup> 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).

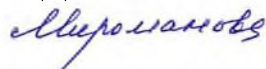
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ и на сайте <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Остеоартроз (ОА) – наиболее частая причина болей в суставах у пациентов, обращающихся за амбулаторной медицинской помощью [Е.А. Галушко и др., 2018; Р.М. Балабанова и др., 2019, Л.И. Алексеева 2021]. В зависимости от выбранных критериев диагностики частота ОА в мировой популяции колеблется от 10 до 33% [A.V. Perruccioetal., 2006; N. Ardenetal., 2018; Е.Л. Насонов, 2020]. В экономиках развитых странзатраты на ОА составляют 1,5–2% ВВП в год [P. DuSouich, 2014]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении распространенности первичного ОА в популяции [A.R. Jamshidietal., 2008; L.Marchetal., 2016, I.J. Wallaceetal., 2017; Е.А. Галушко и др., 2018]. Особое положение первичного ОА в общей структуре неспецифических болезней костно-мышечной системы обусловлено его развитием у лиц молодого и среднего возраста, быстрым прогрессированием и ранним формированием функциональной недостаточности пораженных суставов [О.М. Драпкина и др., 2019; В.В. Бадочкин, 2020]. Известно, что ОА в силу многофакторной обусловленности, имеет высокий коморбидный индекс. Лидирующие позиции среди сопутствующей ему патологии занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение и сахарный диабет 2 типа [О.И. Мендель и др., 2010; А.В. Наумов и др., 2015; Н.А. Шостаки др., 2016; А.М. Лиля и др., 2020].

### **Степень разработанности темы исследования**

Частота атеросклероза (АС) и ассоциированных с ним состояний среди больных ОА по данным разных авторов колеблется от 12% до 89%, составляя в среднем около 59% [Мендель и др., 2010; Т.А. Hoevenetal., 2013; H.S. Kimetal., 2016; Н.А. Шостак и др., 2019]. Атеросклероз и ассоциированные с ним состояния — это основная причина смерти больных ОА [H. Jonssonetal., 2008; M.C. Hochberg, 2008; Е.Л. Насонов и др., 2015]. По мнению большинства исследователей, факторами риска смерти больных ОА являются тяжесть течения заболевания (выраженность боли и нарушения функции сустава), пожилой

возраст и наличие коморбидной патологии [М.М. Наараetal., 2003; Н.А. Хитров, 2005; М.С. Hochberg, 2008; Е.А. Таскина и др., 2020; Л.И. Алексеева, 2020]. Между тем, работ, посвященных изучению непосредственного вклада первичного ОА в раннее развитие АС у пациентов молодого и среднего возраста практически нет. В этой связи представляется актуальным проведение комплексного исследования по изучению клинико-патогенетических закономерностей раннего развития атеросклероза у больных первичным ОА молодого и среднего возраста.

**Цель исследования:** установить клинические и патогенетические закономерности формирования атеросклероза у больных первичным остеоартрозом и разработать прогностические критерии его раннего развития.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту субклинического атеросклероза у больных первичным остеоартрозом методом дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий.
2. Оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции на основании определения уровня циркулирующих эндотелиальных клеток и субпопуляций эндотелиоцитов в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия латентного атеросклероза.
3. Изучить особенности содержания в крови сывороточных липопротеидов и апопротеинов (А1, В100) у больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия атеросклероза.
4. Определить закономерности изменений содержания адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, резистина) в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и оценить роль выявленных нарушений в развитии атеросклероза у данной категории пациентов.
5. Исследовать содержания в крови матриксных металлопротеиназ-3,-13 и цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33) у больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом и без такового.

6. Изучить полиморфизм и экспрессию генов ММП 3 – rs 3025058; ММП 13 – rs 2252070 в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия атеросклероза.
7. Оценить характер взаимосвязей между изученными клиническими (тяжесть течения остеоартроза), лабораторными (липопротеиды, апопротеины, цитокины, адипокины, матриксные металлопротеиназы) показателями, маркерами эндотелиальной дисфункции и наличием атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.
8. На основании многофакторного регрессионного анализа определить дополнительные прогностические маркеры тяжелого течения первичного остеоартроза.
9. Разработать прогностические критерии раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

**Научная новизна.** У больных первичным остеоартрозом молодого и среднего возраста установлен высокий риск развития раннего атеросклероза, частота которого при проведении дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий составила 39%. Выявлены клинические, биохимические и генетические особенности, предрасполагающие к раннему развитию атеросклероза у данной категории пациентов. Показано, что тяжесть течения остеоартроза ассоциирована с ранним развитием атеросклероза у этой когорты пациентов.

Впервые установлено, что часто встречающаяся у больных первичным остеоартрозом эндотелиальная дисфункция, характеризуется преобладанием в общем пуле циркулирующих эндотелиальных клеток погибших эндотелиоцитов, а уровень прогениторных клеток снижается по мере прогрессирования суставного синдрома. Наименьшее количество прогениторных клеток и самое большое количество погибших эндотелиоцитов зафиксировано у пациентов с первичным остеоартрозом и субклиническим атеросклерозом.

У больных первичным остеоартрозом выявлены значительные нарушения в липидном составе плазмы крови, который характеризуется увеличением

содержания холестерина в составе липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, а также снижением уровня холестерина в составе липопротеидов высокой плотности. При этом нарушения соотношения АпоВ100/АпоА1 были более выражены у больных остеоартрозом с наличием субклинического атеросклероза.

Установлено, что выявленные у больных первичным остеоартрозом нарушения баланса адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ патогенетически взаимосвязаны с ранним развитием атеросклероза у данной категории пациентов. Содержание адипонектина и адипсина снижается, а уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10 и IL-33 нарастают в сыворотке крови больных остеоартрозом и субклиническим атеросклерозом в сравнении с пациентами с остеоартрозом и отсутствием атеросклероза. Наиболее высокие уровни матриксной металлопротеиназы-3 и низкие матриксной металлопротеиназы-13 зафиксированы у больных остеоартрозом в сочетании с латентным атеросклерозом.

Впервые установлено, что носительство гетерозиготного TC полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-13 чаще встречается в группе пациентов остеоартрозом с наличием атеросклероза, при этом сывороточные концентрации матриксной металлопротеиназы-13 не зависят от генотипического типа полиморфизма гена MMP-13 rs2252070 T/C. Непосредственного влияния полиморфизма гена MMP-3 rs3025058 T/C на риск развития атеросклероза и концентрацию кодируемой матриксной металлопротеиназы в сыворотке крови у больных остеоартрозом не установлено.

Выявленные корреляционные взаимосвязи изученных лабораторных и клинических показателей у больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом позволили установить наличие связи между тяжестью течения остеоартроза, активностью воспалительного процесса (содержание в сыворотке крови адипонектина, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, MMP-3), нарушением обмена липидов (сывороточный уровень триглицеридов), апобелков (соотношение АпоВ100/АпоА1), дисфункцией эндотелия (количество живых

эндотелиальных клеток в циркулирующей крови) и ранним развитием атеросклероза.

Впервые у больных первичным остеоартрозом на основании многофакторного регрессионного анализа (с поправкой на традиционные факторы риска - артериальная гипертензия, курение) определены прогностические критерии раннего развития атеросклероза - тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоА1, уменьшение содержания адипонектина, повышение уровней провоспалительных цитокинов (MCP-1, IL-6) и матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови, тип циркулирующих эндотелиальных клеток), а также установлены дополнительные факторы тяжелого течения суставного синдрома у этой категории больных.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе раскрыты основные клиничко-патогенетические механизмы раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. Показана необходимость проведения дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий у больных первичным остеоартрозом, а также исследование липидного обмена. Выявленный субклинический атеросклероз у пациентов с первичным остеоартрозом является основанием для проведения дифференцированной гиполипидемической терапии, что позволит существенно снизить риск сосудистых осложнений у этой категории больных.

На основании полученных данных разработаны прогностические факторы риска раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

**Методология и методы исследования.** Проведенное нами исследование являлось одномоментным и включало в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании параллельных групп пациентов. В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных первичным остеоартрозом установлена высокая частота субклинического атеросклероза, которая нарастает по мере увеличения тяжести

течения основного заболевания. При первичном остеоартрозе развивается эндотелиальная дисфункция, характер и выраженность которой зависит от стадии и степени тяжести остеоартроза, а также от наличия субклинического атеросклероза.

2. У больных первичным остеоартрозом развивается мобилизационная дислипидемия с повышением в сыворотке крови проатерогенных липопротеидов (холестерина в составе липопротеидов низкой плотности), триглицеридов и аполипопротеина В100 на фоне сниженного содержания холестерина в составе липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина А1. Наиболее атерогенный липидный профиль отмечается в группе пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с латентным атеросклерозом.

3. При первичном остеоартрозе выявлены значительные нарушения содержания в крови адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ, выраженность которых зависит от рентгенологической стадии, тяжести основного заболевания и наличия субклинического атеросклероза. У пациентов с первичным остеоартрозом генотип ТС гена матриксной металлопротеиназы-13 ассоциирован с ранним развитием атеросклероза.

4. Факторами, определяющими тяжесть течения остеоартроза среди изученных показателей, являются: наличие субклинического атеросклероза, уровень триглицеридов в крови, содержание адипокина - адипонектина, провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ) и матриксной металлопротеиназы-3, а также тип циркулирующих эндотелиальных клеток.

5. Тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоА1, содержание в сыворотке крови некоторых маркеров воспаления (адипонектина, MCP-1; IL-6, матриксной металлопротеиназы-3), а также тип циркулирующих эндотелиальных клеток обладают высокой прогностической значимостью для оценки риска развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

**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 Съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018-2020); международной конференции «Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция» (Пекин, 2020); Международной ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология – эволюция взглядов» (Москва, 2019).

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 в практику.** Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии ФПК и ППС и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы. По материалам работы издано методическое письмо «Ведение пациента с остеоартритом в условиях коморбидности» (Чита, 2020).

**Публикации.** По материалам выполненных исследований опубликовано 23 научные работы, из них 11 статей - в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 34 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 165 отечественных и 254 зарубежных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В работе обследованы 184 пациента с диагнозом первичного полиостеоартроза на базе ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы с 2017 по 2020 гг.

На первом этапе исследования формировалась группа из 3468 человек, которую составили лица, обратившиеся в поликлиническое подразделение №1, ГУЗ «Клинический медицинский центр», г. Читы с жалобами на боли в суставах за 2017-2019 гг. Для дальнейшего анализа отбирались пациенты моложе 55 лет с верифицированным диагнозом первичного ОА, таковых оказалось 1352 человека. Диагноз выставлялся на основании клинических классификационных критериев АСР и рентгенологических критериев Келлгрена и Лоуренса.

На втором этапе проводилось анкетирование и обследование больных первичным ОА в рамках первого этапа диспансеризации (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения") для выявления хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и факторов риска (ФР) их развития.

Затем вводилась поправка на критерии исключения, после чего группа исследования сократилась до 184 человек (135 женщин, 49 мужчин).

Работа выполнена с учетом Хельсинкской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (№86 от 1 ноября 2017 г.). Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии включения в исследование:* первичный остеоартроз с поражением трех и более групп суставов; возраст исследуемых от 35 до 55 лет; индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м<sup>2</sup>; артериальная гипертензия не выше 1 степени.

*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); симптоматические артериальные гипертензии, идиопатическая артериальная гипертензия 2 степени и выше.

*Контрольная группа* состояла из 31 практически здорового лица и была сопоставима с основной по полу и возрасту. Помимо перечисленных общих критериев исключения из исследования, добровольцы контрольной группы не имели заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы, а при проведении лабораторного и инструментального обследования демонстрировали показатели, соответствующие принятым нормативам. Лицам этой группы проводились диагностические процедуры, предусмотренные дизайном исследования.

**Общее клиническое обследование:** сбор жалоб, анамнеза с анализом медицинской документации, анкетирование (опросник Лекена), физикальное обследование.

**Лабораторные методы:** клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, амилаза, СРБ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, липидный спектр).

**Инструментальные методы:** стандартная ЭКГ, ЭхоКГ, дуплексное ультразвуковое сканирование сонных и бедренных артерий (УЗДС), рентгенологическое и ультразвуковое исследование суставов.

**Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток** проводилось методом проточной цитофлуориметрии. Для определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в цельной крови и уровня

экспрессии поверхностных маркеров проводили окрашивание флюоресцентно-меченными антителами к CD34, CD105, CD146, CD45. Оценивали число (на 500 000 лейкоцитов 1 мкл) циркулирующих эндотелиальных клеток (circulating endothelial cells, CEC), количество живых и мертвых циркулирующих эндотелиальных клеток (circulating endothelial cells Living/Dead, CEC Living/Dead), число ростковых эндотелиальных клеток (endothelial cells progenitors, ECP) и число активированных эндотелиальных клеток (activated endothelial cells, AEC).

**Исследование содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов** (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33), адипокинов (адипонектин, адипсин, резистин, лептин), аполипопротеинов (АпоА1, АпоВ100, АпоС, АпоЕ) проводилось методом проточной цитофлуометрии с использованием набора Human Inflammation Panel фирмы Biolegend.

**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-3 (rs3025058), ММП-13 (rs2252070) проводилось с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия).

**Статистическая обработка** полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10,0 (StatSoft). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Для сопоставления двух групп применялся Т-критерий Стьюдента. При асимметричном распределении признака применялись методы непараметрической статистики. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ ; в случае множественных сравнений уровень значимости подвергался коррекции с использованием поправки Бонферрони. Для сравнения дискретных величин использовался критерий  $\chi^2$ , при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность.

Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Спирмена. Оценка прогностической значимости независимых переменных для формирования зависимого признака проводилась с помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Популяционная и клиническая характеристика пациентов

Пациенты обследуемой группы (184 человека:135 женщин, 49 мужчин) были преимущественно среднего возраста, медиана и межквартильный интервал по данному показателю составили 45,2 [36,8; 74,9] года, имели нормальную массу тела и индекс окружность талии/окружность бедер.

Согласно дизайну исследования, пациентам выполнялась УЗДС сосудов шеи и нижних конечностей. Субклинический атеросклероз диагностировался при наличии гемодинамически незначимых фокальных структур; его частота у больных ОА составила 39% (72 человека). В большинстве случаев атеросклеротические бляшки обнаруживались во внутренних сонных артериях (57%), гораздо реже выявлялся АС сосудов нижних конечностей(33%), бифокальный АС диагностировался в 19% случаев (рис.1).

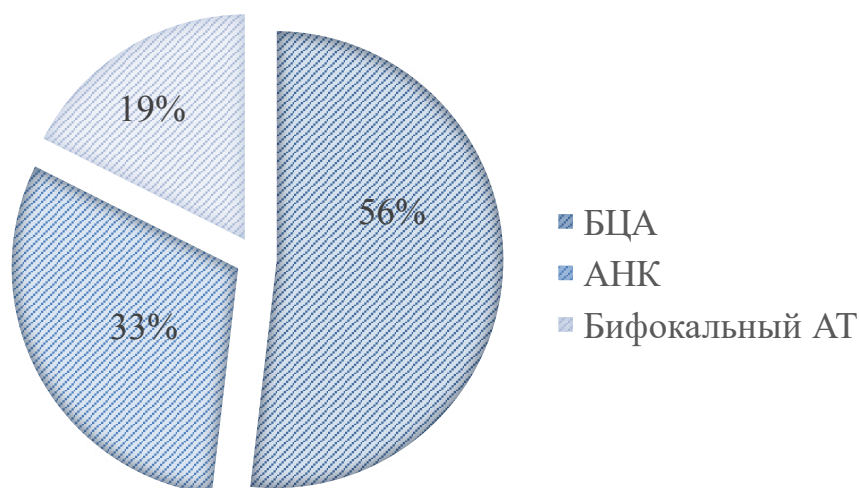


Рисунок 1. Локализация атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Примечание: БЦА – брахиоцефальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

Сравнительная популяционная характеристика больных ОА с нормальной структурой и величиной комплекса интимы-медии (КИМ) и наличием субклинического АС представлена в таблице 1.

Сравнительная популяционная характеристика больных ОА в зависимости от наличия субклинического АС

Признак		1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АС) n=72	Уровень статистической значимости, p
Возраст, годы медиана, 25-75 перцентили		44,6 [41; 48,8]	45,5 [40; 50]	p>0,05 <sup>3</sup>
Пол	Мужчины, n (%)	30 (27)	19 (26)	p>0,05 <sup>2</sup>
	Женщины, n (%)	82 (73)	53 (74)	
Курение, n (%)		39 (35)	23 (32)	p>0,05 <sup>2</sup>
Артериальная гипертензия, n (%)		29 (26)	18 (26)	p>0,05 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD		26,9±2,4	25,0±2,9	p>0,05 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup>- критерий Стьюдента; <sup>2</sup> - критерий  $\chi^2$ ; <sup>3</sup> – U критерий Манна-Уитни

По возрастному-половому составу, индексу массы тела (ИМТ), а также частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и курения, группы больных не различались.

При исследовании лабораторных показателей установлено, что уровни фибриногена и СРБ были значительно выше у больных ОА с АС по сравнению с пациентами с ОА и нормальной величиной и структурой КИМ, составив 4,5 [2,6; 4,9] - 2,6 [1,2; 2,8] для фибриногена; 6,8 [6; 18] - 5,8 [6; 8] для СРБ, соответственно, p=0,01 (табл.2).

Таблица 2

Сравнительная лабораторная характеристика больных ОА в зависимости от наличия субклинического АС (медиана, 25-75 перцентили)

Характеристики	1-я группа, (ОА)	2-я группа, (ОА+АС)
----------------	---------------------	------------------------

	n=112	n=72
С-реактивный белок, мг/л	5,8[6; 8]	6,8 [6; 18]*
Фибриноген, мкмоль/л	2,6 [1,2; 2,8]	4,5 [2,6; 4,9]*
СОЭ, мм/час	8,8[4,1; 12,5]	12,4[6,4; 19,5]*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,4[3,6; 5,4]	4,5 [4,0; 5,5]

Примечание: U критерий Манна-Уитни; \*- значимость различий между группами,  $p < 0,05$

Оценка клинических особенностей ОА каждой из групп представлена в таблице 3. Различий между 1-й и 2-й группами по длительности и преимущественной локализации ОА (коленные суставы, суставы позвоночника) не обнаружено. В группе пациентов с ОА и АС значительно чаще встречались лица с III рентгенологической стадией ОА, синовитом, высокой интенсивностью болевого синдрома и тяжелыми нарушениями функции суставов (альгофункциональный индекс Лекена),  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Сравнительная клиническая характеристика больных ОА в зависимости от наличия субклинического АС

Характеристики		1-я группа(ОА) n=112	2-я группа(ОА+АС) n=72
Величина КИМ, мм, $M \pm SD$	ОСА	0,8 $\pm$ 0,1	1,55 $\pm$ 0,4
	ОБА	0,9 $\pm$ 0,1	1,35 $\pm$ 0,3
Длительность ОА, медиана, 25-75 перцентили		6 [3; 10]	6 [4; 8,5] <sup>2</sup>
Стадия ОА (по J.Kellgren), n (%)		47 (42)	16 (22) <sup>1,*</sup>
I стадия		59 (53)	45 (63) <sup>1,*</sup>
II стадия		6 (5)	11 (15) <sup>1,*</sup>
III стадия			
Локализация n (%):			
тазобедренные суставы		15(13)	11 (15)
коленные суставы		74 (66)	46 (64)
суставы кистей		24 (21)	24 (34) <sup>1,*</sup>

суставы позвоночника	82 (73)	51 (71)
другие суставы	10 (9)	9 (12)
Частота синовита, n (%)	25 (22)	26 (36) <sup>1,*</sup>
Индекс боли по ВАШ, n (%)		
слабая (до 40мм)	30 (27)	4 (5) <sup>1,*</sup>
средняя (40-60мм)	55 (49)	40 (56) <sup>1,*</sup>
выраженная (более 60мм)	27 (24)	28 (39) <sup>1,*</sup>
Степень тяжести ОА (инд. Лекена), n (%)		
легкая	64 (57)	16 (22) <sup>1,*</sup>
средняя	40 (36)	44 (61) <sup>1,*</sup>
тяжелая	8 (7)	12 (17) <sup>1,*</sup>

Примечание: <sup>1</sup> - критерий  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> - U критерий Манна-Уитни; \* - значимость различий между группами, p<0,05

При анализе распространенности субклинического АСУ больных ОА выявлено следующее: в группе пациентов с легкой степенью альгофункциональных нарушений АС обнаружен в 12% случаев; средней – в 42% и тяжелой – в 51%, p<0,05 (рис.2); также наблюдался рост частоты встречаемости атеросклероза от I (25%) до III (65%) рентгенологической стадии ОА, p<0,05 (рис.3).

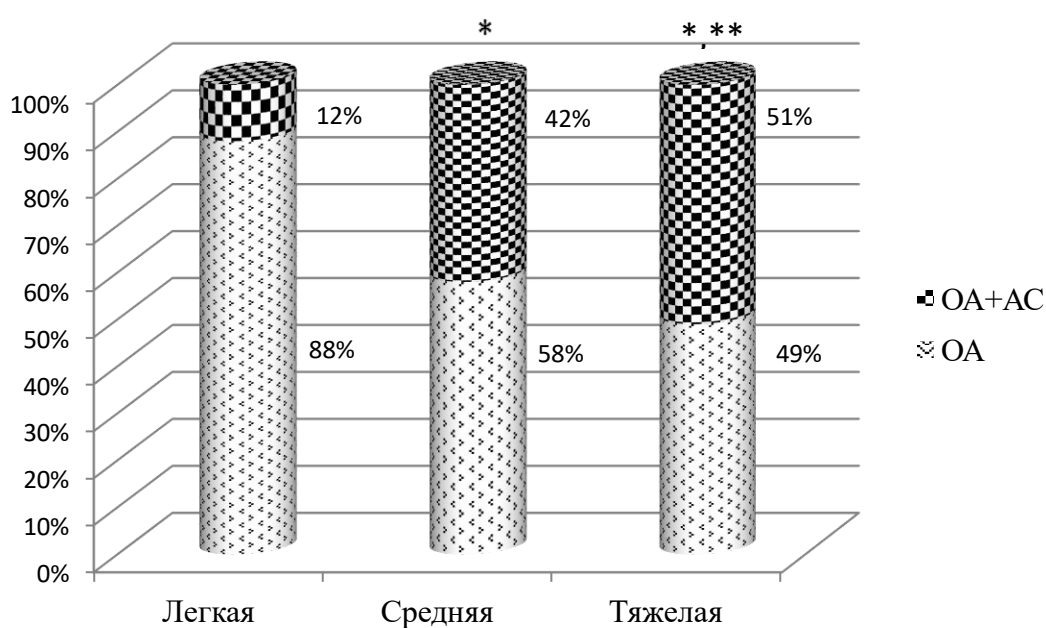




Рисунок 2. Частота бессимптомного АС у больных ОА в зависимости от тяжести заболевания(альгофункциональный индекс Лекена).

Примечание: \*- различия по сравнению с группой с легким течением ОА, \*,\*\* - различия между группами со средним и тяжелым течением ОА.

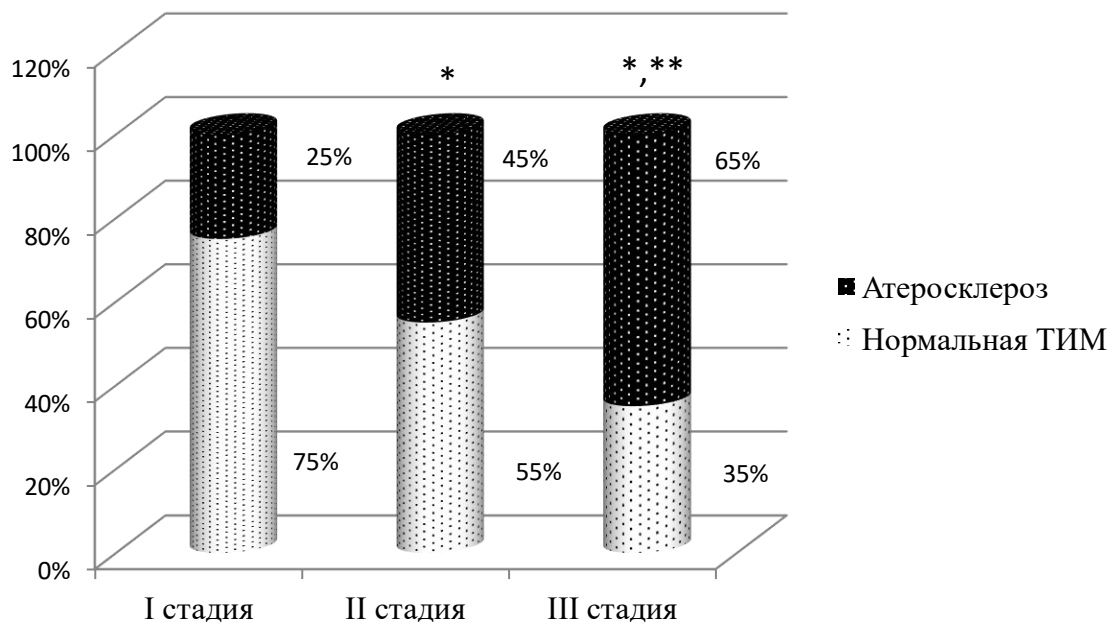


Рисунок 3. Частота бессимптомного АС у больных ОА в зависимости от стадии заболевания.

Примечание: \*- различия по сравнению с группой с I стадией ОА, \*,\*\* - различия между группами со II и III стадиями ОА.

Таким образом, частота встречаемости бессимптомного атеросклероза в общей группе больных ОА возрастной категории до 55 лет составила 39%, при этом количество пациентов с сочетанием указанных патологических процессов нарастало в зависимости от степени функциональных нарушений в суставах и было максимальным в группе лиц с III рентгенологической стадией дегенерации хряща.

### **Закономерности формирования эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом**

Исследование общего пула СЕС (СЕС (CD146+CD45-)) с выделением живых (СЕС\_Living) и подвергшихся апоптозу (СЕС\_Dead) СЕС, а также отдельных фенотипов живых СЕС:прогениторных (L\_СЕСp (CD146+CD105-CD34+), активированных (A\_СЕС (CD146+CD105+CD34-)),

недифференцированных (L\_CECundif (CD146+CD105-CD34-)), проведено у 184 больных ОА и 31 здорового лица.

В зависимости от результатов УЗДС больные ОА были разделены на пациентов с субклиническим АС (72 человека) и без такового (112 человек), составившие 2-ую и 1-ую группы соответственно. Третью группу составили лица без ОА и АС (31 человек), показатели которых использовались в качестве контроля. Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, показателю ИМТ, а также по частоте и степени артериальной гипертензии. Количество курильщиков и общий стаж курения в сравниваемых когортах не различались (35%, 32%, 33,8%;  $p > 0,05$ ).

Абсолютное количество СЕС общего пула было выше у всех больных ОА по сравнению с лицами контрольной группы, при этом в кровотоке пациентов с ОА без АС циркулировало наибольшее число ЕС. Процент живых эндотелиоцитов в контрольной группе был сопоставим с таковым у больных ОА без АС и значительно превышал показатели больных ОА и АС. Количественный и процентный показатель подвергшихся апоптозу ЕС во 2-ой группе (5 [3; 7]; (50) (33; 83)) демонстрировал самые большие значения, и отличался от такового в 1-ой и 3-ей группах. Цифровые значения полученных данных приведены в таблице 4.

Таблица 4

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ОА в зависимости от наличия субклинического АС (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АС) n=72	3-я группа Контроль n=31	Уровень статистической значимости, $p^*$
Общий пул СЕС, абс.кол-во	16 [9; 25]	10 [6; 16]	6 [6; 7]	$p_{к-1}=0,00001,$ $p_{к-2}=0,00045,$ $p_{1-2}=0,00004$
СЕС_Living, абс.кол-во, (%)	14 (100) [7; 22] (88; 100)	3 (50) [1; 7] (18,5; 67)	6 (100) [6; 7] (88; 100)	$p_{к-1}=0,19503,$ $p_{к-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,00001$

CEC_Dead, абс.кол-во, (%)	1 (0) [0; 1] (0; 12)	5 (50) [3; 7] (33; 83)	0 (0) [0; 1] (0; 12)	$p_{к-1}=0,19503,$ $p_{к-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,00001$
---------------------------------	----------------------------	------------------------------	----------------------------	---

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Преобладающим фенотипом пула живых ЕС у всех обследуемых лиц, включая контроль, были недифференцированные эндотелиоциты (L\_CECundif (CD146+CD105-CD34-)). Их процентные доли составили: у больных ОА и АС- 100%, ОА без АС- 92%, в контроле - 86%.

У больных ОА и АС среди живых ЕС практически отсутствовали прогениторные клетки (L\_CECp (CD146+CD105-CD34+); медиана, 25 и 75 перцентили оказались равны нулю. Среди пациентов с ОА и нормальной величиной и структурой комплекса интимы-медии (КИМ) на прогениторный фенотип по 75 перцентилю приходилось 14% ( $p=0,00005$  по сравнению с больными ОА и АС), показатель медианы составил 7%, а 25 перцентилей соответствовали нулевому значению. Наибольший процент по 75 перцентилю (17%) L\_CECp (CD146+CD105-CD34+) зафиксирован в контроле; указанный показатель отличался от такового у больных ОА и АС и был сопоставим с группой пациентов с ОА и нормальной величиной и структурой КИМ ( $p=0,01854$ ).

Доля активированных ЕС (A\_CEC (CD146+CD105+CD34-)) была значительно больше у пациентов с ОА и нормальной величиной КИМ (0 [0; 5],  $p<0,05$ ) в сравнении с группами ОА+АС и контроля. Следует отметить, что абсолютное и процентное содержание A\_CEC (CD146+CD105+CD34-) в циркуляции, как у больных ОА и АС, так и у лиц контрольной группы соответствовало нулевому показателю по медиане и 25, 75 перцентилем. Максимальный процент недифференцированных эндотелиоцитов (L\_CECundif (CD146+CD105-CD34-)) зафиксирован в циркуляции у больных ОА и АС – медиана составила 100%, значительно меньший процент отмечен у пациентов с ОА- 92% [85; 100] ( $p=0,00001$ ) и лиц контрольной группы -86% [68; 100] ( $p=0,01748$ ).

Изучалась взаимосвязь показателей общего пула и отдельных фенотипов СЕС у больных ОА с рентгенологической стадией и тяжестью течения заболевания. В связи с этим, все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 63 больных с I стадией ОА, 2-ю — 104 пациента со II стадией ОА; в 3-ю группу вошли 17 человек с III стадией ОА. При изучении показателей СЕС у больных с различной стадией ОА получены следующие данные (табл.5).

Таблица 5

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ОА в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, p*
	1-я группа I стадия n=63	2-я группа II стадия n=104	3-я группа III стадия n=17	
Общий пул СЕС, абс.кол-во	8 [6; 14]	16 [9; 24]	16 [14; 19]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,01145, p <sub>2-3</sub> =0,95498
СЕС_Living, абс.кол-во, (%)	7 (100) [6; 14] (97; 100)	14 (100) [7; 21] (88; 100)	5 (64) [3; 13] (28; 83)	p <sub>1-2</sub> =0,01806, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00001
СЕС_Dead, абс.кол-во, (%)	0 (0) [0; 1] (0; 3)	0 (0) [0; 1] (0; 12)	7 (36) [2; 12] (17; 72)	p <sub>1-2</sub> =0,01736, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00001

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

У пациентов 2-ой и 3-ей групп абсолютное количество СЕС(СЕС (CD146+CD45-)) в кровотоке было выше в сравнении с лицами 1-й группы, при этом основную долю у больных 3-й группы составляли погибшие ЕС(СЕС\_Dead), тогда как в 1-ой и 2-ой группах большая часть принадлежала живым эндотелиоцитам (СЕС\_Living). Пациенты 1-ой и 2-ой групп также различались по процентному содержанию СЕС\_Living и СЕС\_Dead, количество погибших

увеличивалось, а живых уменьшалось по мере увеличения рентгенологической стадии ОА ( $p_{1-2}=0,01736$ ;  $p_{1-2}=0,01806$  соответственно).

Преобладающим фенотипом пула живых ЕС независимо от рентгенологической стадии ОА, были недифференцированные эндотелиоциты (L\_CECundif (CD146+CD105-CD34-)). Их процентные доли составили (медиана [25,75 перцентили]): у больных с I стадией ОА – 98 [85; 100], со II -92 [85; 100], III – 100 [71; 100]. Медиана и 25 перцентили содержания прогениторных клеток (L\_CECp (CD146+CD105-CD34+)) при I и III стадии ОА оказались равны нулю, пациенты со II рентгенологической стадией демонстрировали медиану на уровне 7%; 25 перцентиль 0, при этом значение 75 перцентиля у всех больных, независимо от стадии процесса, было 14%. По указанному показателю группы пациентов не различались. Содержание активированных ЕС у исследуемых больных было минимальным и не зависело от стадии ОА. Значение медианы и перцентилей (25, 75) при любой стадии процесса были равны нулю. Лишь у отдельных пациентов содержание A\_CEC (CD146+CD105+CD34-) на 75 перцентиле и в точках максимума достигали 5% и 34% соответственно.

Количественный и качественный состав СЕС у больных ОА изучался и в зависимости от тяжести течения процесса. Тяжесть течения ОА определялась с использованием альгофункционального индекса Лекена. Больные ОА со значением указанного индекса от 1 до 4 баллов определялись в группу с легким течением заболевания (1-ая группа, n=80); от 5 до 7 баллов в группу со среднетяжелым течением (2-ая группа, n=84); от 8 до 10 баллов в группу с тяжелым течением (3-я группа, n=20). Полученные результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ОА в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла)	Средняя (5-7 баллов)	Тяжелая (8-10 баллов)	Уровень статистической

	n=80	n=84	n=20	значимости, p*
Общий пул СЕС, абс.кол-во	6 [6; 11,5]	16 [10; 23]	16 [14; 20]	$p_{1-2}=0,00001$ , $p_{1-3}=0,00031$ , $p_{2-3}=0,61488$
СЕС_Living, абс.кол-во, (%)	3,66 (100) [2,7; 5,2] (96; 100)	6 (100) [9,5; 22] (92; 100)	7,5 (52) [3; 13,5] (21,5; 79)	$p_{1-2}=0,47938$ , $p_{1-3}=0,00001$ , $p_{2-3}=0,00001$
СЕС_Dead, абс.кол-во, (%)	0 (0) [0; 1] (0; 4)	0 (0) [0; 1] (0; 8)	8 (48) [3,5; 14] (21; 78,5)	$p_{1-2}=0,47938$ , $p_{1-3}=0,00001$ , $p_{2-3}=0,00001$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Общее количество СЕС было значительно выше у больных среднетяжелым и тяжелым течением ОА в сравнении с таковым у пациентов с легкими альгофункциональными нарушениями ( $p_{1-2}=0,00001$ ,  $p_{1-3}=0,00031$ ). Пациенты с легким и среднетяжелым течением ОА превосходили больных 3-ей группы по процентному содержанию живых СЕС ( $p_{1-3}=0,00001$ ,  $p_{2-3}=0,00001$ ); соответственно, наибольшее количество подвергшихся апоптозу ЕС зафиксировано при тяжелом течении ОА.

Недифференцированные ЕС (L\_CECundif (CD146+CD105-CD34-)) являлись преобладающим фенотипом и при разделении пациентов по тяжести течения ОА. Их процентные доли составили (медиана [25,75 перцентили]): у больных с легким течением ОА – 97 [84; 100], со среднетяжелым -96 [87; 100] и с тяжелым – 96 [86; 100].

Фенотипы циркулирующих живых ЕС - L\_CECp (CD146+CD105-CD34+), A\_CEC (CD146+CD105+CD34-), L\_CECundif (CD146+CD105-CD34-) одинаково часто встречались у больных с различной тяжестью ОА ( $p>0,05$ ).

Таким образом, установлено, что общее количество СЕС в кровотоке больных ОА выше такового у лиц контрольной группы. У пациентов с ОА без АС преобладают живые ЕС, тогда как у больных ОА и АС - подвергшиеся апоптозу. Процент живых ЕС в циркуляции тем ниже, чем выше рентгенологическая стадия

и тяжесть ОА, при этом фенотипический состав живых ЕС не зависит от указанных параметров. Доля активированных и прогениторных эндотелиоцитов существенно выше у пациентов с ОА и нормальной величиной и структурой КИМ в сравнении с группой больных ОА и АС.

### **Особенности нарушений обмена липопротеинов у больных первичным остеоартрозом**

Уровни холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) были значительно выше по сравнению с контролем у всех больных ОА ( $p_{к-ОА}=0,02$ ,  $p_{к-ОА+АС}=0,001$  и  $p_{к-ОА}=0,004$ ,  $p_{к-ОА+АС}=0,003$  соответственно), и достигали максимальных значений при сочетании ОА и АС. Концентрация холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) у пациентов с ОА была в 1,3 раза, а у пациентов с ОА и АС в 1,5 раза ниже таковой у здоровых лиц ( $p_{к-1}=0,005$ ;  $p_{к-2}=0,003$ ), табл.7.

Параметры липидного обмена у больных ОА в зависимости от наличия субклинического АС(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АС) n=72	Уровень статистической значимости, p*
ОХС, ммоль/л	4,31 [3,61; 5,06]	4,32 [3,81; 5,33]	4,37 [3,56;5,83]	$p_{к-1}=0,48$ , $p_{к-2}=0,53$ , $p_{1-2}=0,12$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,06; 3,44]	3,4 [2,77; 3,82]	3,8 [2,98; 4,44]	$p_{к-1}=0,02$ , $p_{к-2}=0,001$ , $p_{1-2}=0,08$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,18; 1,3]	0,92 [0,62; 1,1]	0,81 [0,61; 1,02]	$p_{к-1}=0,005$ , $p_{к-2}=0,003$ , $p_{1-2}=0,22$
ТГ, ммоль/л	1,22 [0,68; 1,36]	1,67 [1,49; 1,93]	2,04 [1,63; 2,54]	$p_{к-1}=0,004$ , $p_{к-2}=0,003$ , $p_{1-2}=0,002$
КА, усл.ед.	2,59 [2,01; 2,89]	3,69 [2,04; 4,4]	4,39 [3,36; 4,7]	$p_{к-1}=0,0001$ , $p_{к-2}=0,00001$ , $p_{1-2}=0,022$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Концентрации ApoB100 были значительно выше у всех больных ОА по сравнению с таковыми в контроле, и достигала наибольших значений при сочетании ОА и АС. Группа больных ОА и АС также существенно отличалась от контроля и пациентов с ОА и нормальной величиной и структурой КИМ по содержанию ApoA1 ( $p_{к-ОА+АС}=0,00001$  $p_{ОА-ОА+АС}=0,00001$ ), табл.8.



Содержание аполипопротеинов в крови больных ОАв зависимости от наличия субклинического АС(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АС) n=72	Уровень статистической значимости, p*
Апо А1, г/л	0,63 [0,52; 0,69]	0,60 [0,27; 0,76]	0,14 [0,1; 0,26]	$p_{к-1}=0,63$ , $p_{к-2}=0,00001$ , $p_{1-2}=0,00001$
АпоВ100, г/л	0,49 [0,31; 0,59]	1,19 [0,75; 1,91]	1,7 [1,04; 2,07]	$p_{к-1}=0,00001$ , $p_{к-2}=0,00001$ , $p_{1-2}=0,06$
Апо АII, г/л	0,57 [0,45; 0,72]	0,63 [0,52; 0,76]	0,59 [0,52; 0,67]	$p_{к-1}=0,05$ , $p_{к-2}=0,44$ , $p_{1-2}=0,08$
Апо СII, г/л	0,49 [0,19; 0,52]	0,53 [0,47; 0,61]	0,51 [0,45; 0,56]	$p_{к-1}=0,0004$ , $p_{к-2}=0,03$ , $p_{1-2}=0,07$
Апо D, г/л	0,054 [0,048; 0,059]	0,057 [0,048; 0,062]	0,053 [0,048; 0,06]	$p_{к-1}=0,37$ , $p_{к-2}=0,59$ , $p_{1-2}=0,09$
Апо E, г/л	0,039 [0,036; 0,043]	0,073 [0,045; 0,11]	0,13 [0,095; 0,19]	$p_{к-1}=0,00001$ , $p_{к-2}=0,00001$ , $p_{1-2}=0,00001$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Величина индекса, рассчитанного на основании соотношения содержания АпоВ100 и АпоАI, у здоровых лиц значимо отличалась от таковой у пациентов с ОА и ОА в сочетании с субклиническим АС, и была меньше в 2,4 ( $p_{к-ОА}=0,00001$ ) и 10 ( $p_{к-ОА+АС}=0,00001$ ) раз соответственно, при этом различия по данному

показателю между группами больных ОА также достигали статистической разницы ( $p_{\text{ОА-ОА+АС}}=0,00001$ ), рис.4.

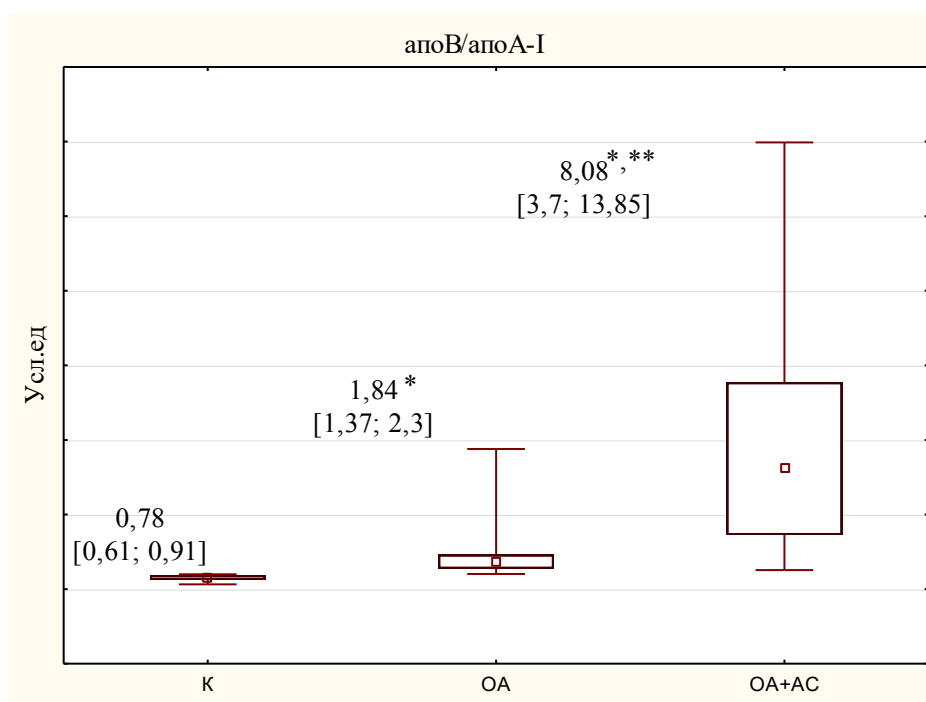


Рисунок 4. Значения индекса АпоВ100/АпоАI у пациентов с ОА в зависимости от наличия субклинического АС.

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

### Некоторые механизмы реализации низкоинтенсивного воспаления у больных первичным остеоартрозом

Уровни адипонектина и адипсина были заметно ниже в группе больных ОА по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,022$ ) и максимально снижались у пациентов с ОА и АС ( $p=0,00001$ ). Уровень лептина и резистина в группах не отличался от контроля, и был сопоставим у больных ОА без АС и у пациентов с ОА в сочетании с АС (табл. 9).

Таблица 9

Содержание адипокинов в крови больных ОА без атеросклероза и в сочетании с субклиническим АС (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АС) n=72	Уровень статистической значимости, $p^*$

Адипонектин, мкг/мл	25,2 [23,6; 29,2]	23,8 [21,9; 25,7]	16,4 [14,1; 18,3]	$p_{к-1}=0,022,$ $p_{к-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,00001$
Адипсин, мкг/мл	3,1 [2,4; 6,2]	2,6 [2,0; 3,2]	1,8 [1,4; 2,3]	$p_{к-1}=0,022,$ $p_{к-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,00001$
Лептин, мкг/мл	0,011 [0,003; 0,021]	0,007 [0,002; 0,015]	0,007 [0,007; 0,013]	$p_{к-1}=0,15,$ $p_{к-2}=0,14,$ $p_{1-2}=0,144$
Резистин, мкг/мл	0,003 [0,002; 0,004]	0,004 [0,003; 0,005]	0,004 [0,003; 0,0045]	$p_{к-1}=0,205,$ $p_{к-2}=0,203,$ $p_{1-2}=0,122$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Установлено, что содержание адипонектина и адипсина снижалось по мере прогрессирования дегенеративных изменений хрящевой ткани сустава. У больных со II-й и III-й стадией ОА уровни указанных адипокинов были значительно ниже, чем с I-й ( $p_{I-II}=0,0006, p_{I-III}=0,00001$ ), при этом различий между пациентами со II и III стадиями не отмечалось (табл. 10). Концентрации адипокинов – лептина и резистина в исследуемых группах существенно не менялись.

Таблица 10

Содержание адипокинов в крови больных  
в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистическо й значимости, p*
	I стадия n=63 1-я группа	II стадия n=104 2-я группа	III стадия n=17 3-я группа	
Адипонект ин, мкг/мл	21,12 [18,24; 24,3]	14,27 [12,32; 17,17]	13,99 [12,05; 16,79]	$p_{1-2}=0,0006,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,526$
Адипсин,	2,26	1,68	1,72	$p_{1-2}=0,001,$

МКГ/МЛ	[1,63; 2,72]	[1,44; 2,06]	[1,48; 2,07]	$p_{1-3}=0,00004,$ $p_{2-3}=0,281$
Лептин, МКГ/МЛ	0,008 [0,001; 0,016]	0,008 [0,0007; 0,014]	0,007 [0,0007; 0,012]	$p_{1-2}=0,084,$ $p_{1-3}=0,054,$ $p_{2-3}=0,54$
Резистин, МКГ/МЛ	0,0009 [0,0002; 0,002]	0,0007 [0,0002; 0,002]	0,0013 [0,0005; 0,002]	$p_{1-2}=0,402,$ $p_{1-3}=0,68,$ $p_{2-3}=0,265$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Наименьшие уровни адипонектина и адипсина отмечены при тяжелом ОА ( $p_{1-3}=0,00001$ ,  $p_{2-3}=0,00001$ ), значительная разница в содержании указанных адипокинов отмечается также между пациентами с легким и средним течением ( $p_{1-2}=0,0006$ ). Концентрация лептина нарастала по мере увеличения тяжести процесса и была максимальной у пациентов с индексом Лекена 8-10 баллов. Содержание резистина менялось незначительно (табл. 11).

Таблица 11

Содержание адипокинов в крови больных  
в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена  
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистической значимости, $p^*$
Адипонектин, н,МКГ/МЛ	27,85 [22,37; 32,78]	21,66 [18,26; 25,34]	12,77 [11,7; 14,27]	$p_{1-2}=0,0006,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00001$
Адипсин, МКГ/МЛ	3,66 [2,7; 5,2]	2,12 [1,6; 2,7]	1,69 [1,5; 2,06]	$p_{1-2}=0,0002,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,014$
Лептин, МКГ/МЛ	0,004 [0,0007; 0,01]	0,008 [0,003; 0,01]	0,009 [0,002; 0,02]	$p_{1-2}=0,76,$ $p_{1-3}=0,043,$

				$p_{2-3}=0,035$
Резистин, мкг/мл	0,002 [0,0003; 0,004]	0,001 [0,0003; 0,003]	0,001 [0,0005; 0,002]	$p_{1-2}=0,672,$ $p_{1-3}=0,433,$ $p_{2-3}=0,529$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, в исследовании выявлено снижение концентрации адипонектина и адипсина у пациентов с ОА, как по сравнению с контрольной группой, так и в зависимости от рентгенологической стадии и тяжести заболевания. Минимальное содержание адипонектина и адипсина продемонстрировала группа больных ОА в сочетании с латентным АС. Установлено существенное увеличение уровня лептина по мере нарастания альгофункциональных нарушений в суставах.

Таблица 12

Содержание провоспалительных цитокинов в крови больных ОА без АС и в сочетании с субклиническим АС(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АС) n=72	Уровень статистической значимости, $p^*$
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0,6 [0,56; 0,67]	0,82 [0,69; 1,08]	1,51 [0,99; 2,85]	$p_{к-1}=0,0001,$ $p_{к-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,0003$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,97 [0,95; 0,99]	1,12 [1,04; 1,17]	1,37 [1,29; 1,53]	$p_{к-1}=0,023,$ $p_{к-2}=0,0001,$ $p_{1-2}=0,009$
IL-6, пг/мл	0,059 [0,53; 0,7]	0,072 [0,61; 1,15]	1,24 [0,79; 3,0]	$p_{к-1}=0,0001,$ $p_{к-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,014$
МСР-1, пг/мл	201,7 [165,1; 321,7]	339,1 [191,2; 619,3]	690,1 [425,3; 1381,5]	$p_{к-1}=0,005,$ $p_{к-2}=0,0001,$

				$p_{1-2}=0,001$
IL-10, пг/мл	0,31 [0,28; 0,37]	0,43 [0,36; 0,55]	0,59 [0,52; 0,86]	$p_{K-1}=0,0001,$ $p_{K-2}=0,0001$ $p_{1-2}=0,001$
IL-33, пг/мл	1,39 [1,31; 1,53]	1,64 [1,46; 1,89]	2,1 [1,85; 2,55]	$p_{K-1}=0,0001,$ $p_{K-2}=0,00002,$ $p_{1-2}=0,0001$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Установлено, что уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и MCP-1 были статистически значимо выше у больных ОА по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. Также отмечалось увеличение данных показателей в группе ОА в сочетании с АС по сравнению с таковыми при ОА с нормальной величиной КИМ. Концентрация IL-10 была значительно выше у больных ОА, и достигала максимальных значений у больных ОА в сочетании с АС. Содержание регуляторного цитокина - IL-33 было выше относительно такового в контроле, как у больных с нормальной величиной КИМ, так и в сочетании с АС в 1,2 и 1,5 раза соответственно. Концентрации данного цитокина существенно отличались у пациентов 1 и 2 групп ( $p_{1-2}=0,0001$ ), табл. 12.

Уровень IL-1 $\beta$  у пациентов со II и III стадией ОА превышал таковой у больных с I стадией ОА на 32% и 78%, уровень TNF- $\alpha$  - на 21% и 27%, IL-6 - на 38% и 69%, MCP-1 - на 41% и 50%, IL-10 - на 36% и 57%, IL-33 - на 22% и 25%, соответственно. Группы больных со II и III стадией ОА также имели существенную разницу в уровнях вышеперечисленных цитокинов, за исключением MCP-1 (табл.13).

Таблица 13

Содержание цитокинов в крови больных  
в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, $p^*$
	I стадия n=63	II стадия n=104	III стадия n=17	

1	2	3	4	5
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0,67 [0,58; 0,58]	0,98 [0,74; 1,53]	2,93 [2,03; 4,38]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00001
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,99 [0,96; 1,04]	1,24 [1,05; 1,36]	1,36 [1,24; 1,75]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00112
MCP-1, пг/мл	242,38 [167,72; 477,08]	410,73 [256,53; 763,44]	482,55 [385,75; 1458,03]	p <sub>1-2</sub> =0,00017, p <sub>1-3</sub> =0,00222, p <sub>2-3</sub> =0,15318
IL-6, пг/мл	0,61 [0,54; 0,7]	0,97 [0,69; 1,9]	1,92 [1,01; 3,27]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,01937
IL-10, пг/мл	0,35 [0,29; 0,40]	0,54 [0,42; 0,68]	0,81 [0,55; 1,13]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00389
IL-33, пг/мл	1,43 [1,32; 1,77]	1,83 [1,55; 2,09]	1,9 [1,89; 2,34]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00626

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

У больных с легкой степенью тяжести ОА содержание IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10 было наименьшим в сравнении с пациентами со среднетяжелыми и тяжелыми альгофункциональными нарушениями, максимальные значения концентраций указанных цитокинов регистрировались в группе пациентов с тяжелым течением заболевания (табл.14).

Таблица 14

Содержание цитокинов в крови больных  
в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена  
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая	Средняя	Тяжелая	Уровень
------------	--------	---------	---------	---------

	(1-4 балла) n=80	(5-7 баллов) n=84	(8-10 баллов) n=20	статистической значимости, p*
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0,67 [0,58; 0,82]	1,17 [0,76; 1,61]	1,4 [0,94; 1,99]	p <sub>1-2</sub> =0,001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00001
TNF- $\alpha$ , пг/мл	1,0 [0,97; 1,07]	1,26 [1,1; 1,34]	1,3 [1,23; 1,41]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00001
MCP-1, пг/мл	249,41 [169,13; 498,02]	467,7 [265,91; 839,54]	567,75 [371,99; 945,94]	p <sub>1-2</sub> =0,159, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,0036
IL-6, пг/мл	0,63 [0,57; 0,7]	0,97 [0,68; 2,03]	1,01 [0,73; 2,31]	p <sub>1-2</sub> =0,00016, p <sub>1-3</sub> =0,0001, p <sub>2-3</sub> =0,006
IL-10, пг/мл	0,37 [0,3; 0,42]	0,54 [0,42; 0,68]	0,56 [0,48; 0,81]	p <sub>1-2</sub> =0,0002, p <sub>1-3</sub> =0,0001, p <sub>2-3</sub> =0,0004

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Больные ОА и АС отличались от больных ОА без АС и группы контроля тем, что имели самую высокую концентрацию MMP-3 (табл.15). Уровень MMP-13 был одинаково низким в группах больных ОА в сравнении с контролем.

Таблица 15

Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных ОА без атеросклероза и в сочетании с субклиническим атеросклерозом  
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p*
MMP-3,	2484	41225	106400	p <sub>к-1</sub> =0,00001,



пг/мл	[1560; 2931]	[6795; 75275]	[72450; 121825]	$p_{K-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,00001$
ММР-13, пг/мл	680 [262,4; 2351]	267 [161,6; 438,1]	213,3 [110,1; 408,3]	$p_{K-1}=0,00009,$ $p_{K-2}=0,00005,$ $p_{1-2}=0,31265$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Концентрация ММР-3 нарастала, а ММР-13 снижалась по мере увеличения рентгенологической стадии ОА. Установлена существенная разница, как в содержании ММР-3, так и ММР-13 в группах с I, II и III стадией процесса ( $p=0,00001$ ), табл. 16.

Таблица 16

Содержание матричных металлопротеиназ в крови больных в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, $p^*$
	I стадия n=63	II стадия n=104	III стадия n=17	
ММР-3, пг/мл	2839,5 [2108,5; 6280]	41225 [6795; 75275]	110550 [95250; 123650]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00001$
ММР-13, пг/мл	731,1 [262,4; 1691]	257,2 [156,1; 446,3]	127,9 [63,78; 194,6]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00021$

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Уровень ММР-3 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением превышал таковой у больных с легким течением ОА в 12 и 21 раз, а уровень ММР-13, в свою очередь был ниже в 2,8 и 7 раз, соответственно. Группы больных тяжелым и среднетяжелым течением ОА также имели существенную разницу в концентрациях ММР-3 и ММР-13 ( $p_{2-3}=0,00002;$   $p_{2-3}=0,00035$ ), табл.17.

Таблица 17

Содержание матричных металлопротеиназ в крови больных

в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена  
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистической значимости, p*
ММР-3, пг/мл	5070 [2679,5; 11555]	64350 [12212; 92150,1]	105000 [88350; 120350]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00002
ММР-13, пг/мл	731,1 [244,1; 1728]	257,2 [156,1; 446,3]	104,8 [62,87; 168,2]	p <sub>1-2</sub> =0,00001, p <sub>1-3</sub> =0,00001, p <sub>2-3</sub> =0,00035

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, нарушение цитокинового баланса у больных ОА нарастает по мере увеличения степени разрушения хряща и тяжести течения процесса. Максимальный подъем концентраций изученных цитокинов установлен при тяжелом течении и III рентгенологической стадии ОА. Установлено, что увеличение содержания IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10 и IL-33 в сыворотке больных ОА и АС в сравнении с пациентами с ОА и нормальной величиной и структурой КИМ. Следует отметить, что уровень моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 (MCP-1) у данной категории больных в большей степени ассоциировался с наличием АС, нежели чем со стадией и тяжестью ОА.

Концентрации ММР-3 и ММР-13 с одинаковой интенсивностью реагировали, как на изменение стадии и тяжести течения ОА, так и на факт непосредственного наличия ОА. Наиболее высокие уровни ММР-3 и низкие ММР-13 зафиксированы у больных ОА и АС.

#### **Генетическая обусловленность развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом**

Полученные и ожидаемые частоты генотипов в гене как ММР-3 rs3025058 Т/С, так и ММР-13 rs2252070 Т/С у всех больных ОА не различались (p=0,7, p=0,1

для пациентов с ОА без АС,  $p=0,2$  и  $p=0,05$  для пациентов с ОА и АС), что свидетельствует о соответствии закону Харди-Вайнберга.

Частота носительства генотипов ММР-3:гомозиготного аллеля Т полиморфизма (rs3025058 Т/С) гена ММР-3, гетерозиготного варианта генотипа Т/С и гомозиготного - СС сопоставима у больных ОА и пациентов с ОА и субклиническим АС. Пациенты обеих групп не отличались по риску (ОР) развития АС и шансам (ОШ) того, что данное событие не произойдет, независимо от принадлежности к генотипу.

Анализ частот генотипов полиморфных локусов (rs2252070 Т/С) гена ММР-13 показал, что носительство гомозиготного полиморфизма ТТ гена ММР-13 в группе пациентов с ОА без АС составило 58,1% и было в 1,6 раза выше такового у больных ОА и АТ, где частота генотипа ТТ составила лишь 36,1% ( $p=0,01$ ).

В группе больных ОА и АС существенно чаще встречался гетерозиготный вариант генотипа ТС – 58,3%, что в 1,3 раз превышает аналогичный показатель у больных ОА без АС, который составил 45,5 % ( $p=0,02$ ). Результаты расчета ОШ и ОР для генотипа ММР-13 свидетельствуют о том, что носительство генотипа ММР-13 ТС в 1,9 раз повышает риск развития атеросклероза у данной категории пациентов (табл.18).

Таблица 18

Распределение частот генотипов полиморфизма генов ММР-13 rs2252070 Т/С у пациентов с остеоартрозом

Группы	I группа (n=112) ОА	II группа (n=72) ОА+АС	$\chi^2$ , p
Генотипы и аллели n (%)			
ТТ	58 (51,8) ОР=0,48 ОШ=0,2	26 (36,1)	p=0,01
ТС	51 (45,5) ОР=1,91 ОШ=3,2	42 (58,3)	p=0,02
СС	3 (2,7) ОР=1,52 ОШ=1,5	4 (5,6)	p=0,05

Исследование зависимости концентраций MMP-3 и MMP-13 в сыворотке крови больных ОА от носительства определенного генотипа (ТТ, ТС, СС) проводилось отдельно в группе больных ОА без АС и группе пациентов с ОА и АС. Установлено, что изучаемые генотипы полиморфизмов, как гена MMP-3 rs3025058 ТС, так и гена MMP-13 rs2252070 ТС не оказывают влияние на итоговые сывороточные концентрации кодируемых ими MMP (табл.19, 20).

Таблица 19

Сывороточные концентрации MMP-3 и MMP-13 у больных ОА без АС в зависимости от генотипического типа

Группы пациентов	Носители генотипа ТТ	Носители генотипа ТС	Носители генотипа СС	Уровень статистической значимости, р*
	медиана [25; 75 перцентили] (пг/мл)			
MMP-3	n=58 246 [159,2; 415,7]	n=51 252 [162,8; 447,1]	n=3 261 [157,9; 437,8]	р <sub>ТТ-ТС</sub> =0,33 р <sub>ТТ-СС</sub> =0,06 р <sub>ТС-СС</sub> =0,08
MMP-13	n=56 41356 [6824; 76278]	n=49 40934 [6228; 75641]	n=7 42483 [6795; 78465]	р <sub>ТТ-ТС</sub> =0,47 р <sub>ТТ-СС</sub> =0,12 р <sub>ТС-СС</sub> =0,08

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Таблица 20

Сывороточные концентрации MMP-3 и MMP-13 у больных ОА и АС в зависимости от генотипического типа

Группы пациентов	Носители генотипа ТТ	Носители генотипа ТС	Носители генотипа СС	Уровень статистической значимости, р*
	медиана [25; 75 перцентили] (пг/мл)			
MMP-3	n=31 104627 [71643; 120958]	n=37 106764 [72982; 121325]	n=4 107612 [73213; 121416]	р <sub>ТТ-ТС</sub> =0,09 р <sub>ТТ-СС</sub> =0,18 р <sub>ТС-СС</sub> =0,44

ММР-13	n=26 217,3 [109,9; 404,3]	n=42 211,7 [110,3; 401,9]	n=4 213,8 [113,1; 406,6]	$r_{TT-TС}=0,19$ $r_{TT-CC}=0,34$ $r_{TC-CC}=0,37$
--------	---------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	--

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, для изучаемых генотипов полиморфизма гена ММР-3 rs3025058 Т/С не установлено непосредственного влияния на риск развития АС и концентрацию кодируемой ММР в сыворотке крови у больных ОА. В свою очередь, носительство гетерозиготного ТС полиморфизма гена ММР-13 выглядит прогностически более неблагоприятным в отношении развития АС у данной категории больных. При этом сывороточные концентрации ММР-13 не зависят от генотипического типа полиморфизма гена ММР-13 rs2252070 Т/С.

### **Прогнозирование риска раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом**

#### *Корреляционный анализ изученных показателей*

Полученные нами результаты обуславливают целесообразность проведения анализа зависимости изученных лабораторных показателей с клиническим течением ОА и наличием субклинического АС.

Для изучения параллелизма между изменением параметров эндотелиальной функции, медиаторов воспаления, обмена липопротеидов, адипокинов, тяжестью течения основного заболевания и наличием АС у больных ОА применялся корреляционный анализ. В связи с преобладанием в вариационных рядах неправильного распределения признаков, использовался коэффициент Спирмена. Уровень статистической значимости определяли по пороговой величине  $\alpha$ -ошибки (уровня значимости  $p < 0,05$ ). В таблице 21 представлены значения  $r$ , для которых  $p < 0,05$ .

Тяжесть течения ОА и наличие субклинического АС демонстрировали между собой прямую сильную связь, при этом величина КИМ умеренно положительно коррелировала с рентгенологической стадией ОА, а тяжесть ОА - с общим количеством СЕС. Умеренная обратная зависимость средней и высокой степени - с тяжестью ОА и наличием АС ( $r = -0,6$  и  $r = -0,8$  соответственно) зафиксирована для показателя СЕС\_Living. Уровень адипонектина снижался, а

лептина возрастал по мере увеличения тяжести ОА и величины КИМ. Тяжесть течения ОА имеет положительную связь средней силы с содержанием ТГ и соотношением АпоВ100/АпоАІ, слабую прямую связь - с уровнем ХС-ЛПНП и КА и обратную связь средней силы с ХС-ЛПВП. Величина КИМ однонаправлено связана с содержанием ХС-ЛПНП, ТГ, индексными показателями - КА и АпоВ100/АпоАІ. Отмечена обратная связь средней силы между величиной КИМ и уровнем ХС-ЛПВП. Частота тяжелого течения ОА и АС нарастали параллельно с увеличением концентраций в сыворотке крови следующих медиаторов воспаления: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, МПП-3.

Таблица 21

Корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей  
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена,  $r$ ;  $p < 0,05$ )

Показатель	тяжесть ОА (индекс Лекена)	величина КИМ (наличие АС)
R-стадия ОА	0,4	0,5
тяжесть ОА (индекс Лекена)		0,7
СЕС (CD146+CD45-)	0,5	0,3
СЕС_Living	-0,6	-0,8
L_СЕСp (CD146+CD105-CD34+)	-0,3	-0,6
Адипонектин	-0,6	-0,7
Лептин	0,4	0,1
ХС-ЛПНП	0,3	0,8
ХС-ЛПВП	-0,4	-0,6
ТГ	0,6	0,2
КА	0,3	0,9
АпоАІ	-0,1	-0,4
АпоВ100	0,3	0,4

АпоВ100/АпоАІ	0,6	0,8
TNF- $\alpha$	0,7	0,7
IL-1 $\beta$	0,8	0,5
IL-6	0,3	0,6
МСР-1	0,5	0,8
ММР-13	-0,5	-0,4
ММР-3	0,6	0,7

Изучение корреляционных взаимосвязей функции эндотелия, обмена липопротеинов и адипокинов с провоспалительными медиаторами у больных ОА выявило: положительную связь общего количества СЕС и концентраций TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, МСР-1, ММР-3, наиболее высокие значения коэффициента установлены для моноцитарного хемотаксического фактора –  $r=0,8$ ; отрицательную связь средней силы общего количества живых СЕС и концентраций TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, МСР-1, ММР-3; сильную отрицательную связь уровня адипонектина с уровнем IL-1 $\beta$ ; сильную положительную связь уровня лептина с уровнем TNF- $\alpha$ ; прямую связь средней силы содержания ХС-ЛПНП, КА и показателя соотношения АпоВ100/АпоАІ с сывороточной концентрацией IL-6; среднюю по силе обратную связь уровня ХС-ЛПВП с концентрацией IL-6(табл. 22).

Таблица 22

Корреляционный анализ лабораторных показателей  
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена,  $r$ ,  $p<0,05$ )

Показатель	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	МСР-1	ММП-13	ММП-3
1	2	3	4	5	6	7

CEC (CD146+CD45-)	0,2	0,2	0,4	0,8	0,6	0,7
CEC_Living	-0,5	-0,5	-0,4	-0,5	-0,5	-0,4
L_CECp (CD146+CD105- CD34+)				-0,1		
Адипонектин	-0,3	-0,8				
Лептин	0,7	0,6	0,6			
ХС-ЛПНП			0,5			
ХС-ЛПВП			-0,6			
КА			0,6			
АпоВ100/АпоАІ	0,6		0,5	0,5		

Таким образом, полученные в результате корреляционного анализа результаты свидетельствуют о том, что тяжесть течения ОА и частота АС у больных ОА представляют собой два параллельных и однонаправленных процесса, с которыми ассоциированы маркеры воспаления, деградации межклеточного матрикса, эндотелиальной дисфункции, показатели обмена липопротеинов и адипокинов.

### **Многофакторная модель прогнозирования тяжелого течения остеоартроза**

В общей группе больных тяжелое течение ОА зафиксировано у 51 пациента (28%). Для определения независимых факторов прогноза тяжелого течения ОА выполнен многофакторный пошаговый регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 23.

В математическую модель включены изученные в работе клинические, биохимические и генетические параметры больных ОА, которые могут иметь определенную прогностическую значимость в отношении тяжести течения ОА; таких было 27. Предварительно попарно оценивалась сила корреляционной связи.



Для модели отобраны только те показатели, которые были сопоставимы по коэффициентам корреляции. В анализ не включались предикторы, демонстрировавшие значения  $r$  равное 0,9-1: наличие АГ, гиподинамия, оперативное лечение ОА.

Согласно полученным результатам, прогноз тяжести течения заболевания у пациентов с ОА определяют: наличие АС (27%), снижение процента живых ЕС от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов (13%), уровень адипонектина (11%) и ТГ (10%), а также сывороточные концентрации TNF- $\alpha$  (6%), IL-1 $\beta$  (6%), ММП-3 (5%).

Таблица 23

Результаты многофакторной модели прогнозирования тяжелого течения ОА

Показатель	n	Коэффициент корреляции, $r$ ( $p < 0,05$ )	Beta	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
Наличие АГ	184	0,7	0,326	(0,14; 0,56)	0,001
ЕСC_Living	184	-0,6	-0,258	(-0,11; -0,23)	0,005
Адипонектин	184	-0,6	-0,264	(-0,09; -0,33)	0,027
ТГ	184	0,6	0,147	(0,27; 0,66)	0,002
TNF- $\alpha$	184	0,7	0,117	(0,17; 0,38)	0,019
IL-1 $\beta$	184	0,8	0,168	(0,29; 0,71)	0,0014
ММП-3	184	0,6	0,173	(0,43; 0,59)	0,0001

Построенное уравнение множественной линейной регрессии выглядит следующим образом:  $y = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7$ , где  $\alpha = -1,52$  (константа, полученная в ходе линейного регрессионного анализа),  $X_{1-3}$  - независимые признаки (наличие АС, процент живых ЕС от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов, уровень адипонектина, ТГ,

сывороточные концентрации TNF- $\alpha$ , IL-1, ММП-3),  $\beta_{1-7}$  – коэффициенты регрессии.

Для уравнения регрессии коэффициент множественной детерминации  $R^2$  составил 0,785. Величина F критерия была равна 18,634 с уровнем значимости модели в целом  $p=0,0001$ . Значение коэффициента множественной детерминации, близкое к 1 демонстрирует тесную связь тяжести течения ОА и комплекса представленных независимых признаков.

Таким образом, представленная математическая модель статистически достоверно отражает связь изученных параметров. Суммарный вклад факторов, включенных в модель, составляет 78% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого признака, следовательно, данная формула предсказывает тяжелое течение ОА с точностью 78%.

### **Многофакторная модель прогнозирования раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом**

Частота бессимптомного АС в изучаемой группе пациентов составила 39% (72 человека). Для определения независимых факторов прогноза раннего развития атеросклероза у больных ОА выполнен многофакторный пошаговый регрессионный анализ, результаты представлены в таблице 24.

В математическую модель включены изученные в работе клинические, биохимические и генетические параметры больных ОА, которые могут иметь определенную прогностическую значимость в отношении раннего развития атеросклероз; таких было 32. Предварительно попарно оценивалась сила корреляционной связи, для модели отобраны только те показатели, которые были сопоставимы по коэффициентам корреляции. В анализ не включались предикторы, демонстрировавшие значения  $r$  равное 0,9-1: факт курения, наличие АГ, гиподинамия.

Согласно полученным результатам, раннему развитию атеросклероза у больных ОА способствуют: тяжелое течение ОА (22%), снижение процента живых ЭК от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов (11%),

уровень адипонектина (9%) и показатель индекса АпоВ100/АпоАІ (9%), а также сывороточные концентрации МСР-1 (13%), TNF- $\alpha$  (8%), ІL-6 (6%), ММП-3 (8%).

Таблица 24

Результаты многофакторной модели прогнозирования развития атеросклероза у больных ОА

Показатель	N	Коэффициент корреляции, r	Beta	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
Тяжесть течения ОА	184	0,7	0,332	(0,15; 0,39)	0,016
СЕС_Living	184	-0,8	-0,464	(-0,24; -0,48)	0,001
Адипонектин	184	-0,7	-0,359	(-0,08; -0,19)	0,03
АпоВ100/ АпоАІ	184	0,8	0,271	(0,18; 0,37)	0,003
TNF- $\alpha$	184	0,8	0,298	(1,33; 1,58)	0,04
ІL-6	184	0,6	0,526	(0,23; 0,51)	0,001
МСР-1	184	0,8	0,311	(0,1; 0,31)	0,02
ММП-3	184	0,7	0,352	(0,04; 0,46)	0,026

Построенное уравнение множественной линейной регрессии выглядит следующим образом:  $y = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8$ , где  $\alpha = -1,49$  (константа, полученная в ходе линейного регрессионного анализа),  $X_{1-3}$  – независимые признаки (тяжесть течения ОА, процент живых ЕС от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов, уровень адипонектина, показатель индекса АпоВ100/АпоАІ, сывороточные концентрации МСР-1, TNF- $\alpha$ , ІL-6, ММП-3),  $\beta_{1-8}$  – коэффициенты регрессии.

Для уравнения регрессии коэффициент множественной детерминации  $R^2$  составил 0,882. Величина F критерия была равна 19,124 с уровнем значимости

модели в целом  $p=0,00001$ . Значение коэффициента множественной детерминации, близкое к 1, демонстрирует тесную связь тяжести течения ОА и комплекса представленных независимых признаков.

Таким образом, представленная математическая модель статистически достоверно отражает связь изученных параметров. Суммарный вклад факторов, включенных в модель, составляет 86% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого признака, следовательно, данная формула предсказывает раннее развитие атеросклероза у больных ОА с точностью 86%.

## ВЫВОДЫ

1. У больных первичным остеоартрозом по данным дуплексного сканирования (сонные, бедренные артерии) в 39% случаев диагностирован субклинический атеросклероз, наличие которого чаще отмечалось в группе пациентов с тяжелым течением заболевания.
2. При первичном остеоартрозе эндотелиальная дисфункция характеризуется повышением в крови больных циркулирующих эндотелиальных клеток. При сочетании остеоартроза и атеросклероза в пуле циркулирующих эндотелиальных клеток преобладают погибшие клетки (CECdead - 50%), тогда как у пациентов с остеоартрозом без атеросклероза практически в 100% встречаются живые (CEC\_Living), причем в данной группе в общем пуле живых клеток выше процент активированных (CECactiv-5%) и клеток предшественников (CECprogenitor-14%).
3. В крови пациентов с первичным остеоартрозом установлено повышение сывороточных уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В100 на фоне сниженного содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и аполипопротеинов А1 и А2 с увеличением коэффициента АпоВ100/АпоА1, наибольшие значения которого регистрировались у больных остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом.
4. При первичном остеоартрозе установлено существенное уменьшение содержания в крови адипокинов - адипонектина и адипсина, выраженность которого зависит от рентгенологической стадии и тяжести заболевания. Наиболее интенсивное снижение указанных показателей отмечается у больных остеоартрозом в

сочетании с субклиническим атеросклерозом. Изменений уровней лептина и резистина в зависимости от тяжести первичного остеоартроза и наличия субклинического атеросклероза у данной категории пациентов не отмечено.

5. Содержание в крови провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10) и матриксной металлопротеиназы-3 у больных первичным остеоартрозом возрастает, а матриксной металлопротеиназы-13 снижается по мере прогрессирования рентгенологической стадии процесса и тяжести течения заболевания. Наиболее выраженные изменения указанных показателей выявлены в группе больных остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом.
6. У больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом в 1,3 раза чаще встречалось носительство генотипа TC гена ММП -13 (rs2252070) по сравнению с больными без атеросклероза. Шанс развития атеросклеротического поражения сосудов в случае носительства генотипа TC гена ММП -13 (rs2252070) был в 1,9 раза выше, чем при носительстве генотипа TT.
7. Наличие субклинического атеросклероза у больных первичным остеоартрозом патогенетически связано с тяжестью течения основного заболевания ( $r=0,7$ ), показателями эндотелиальной дисфункции (CEC\_Living,  $r=-0,6$ ), уровнем воспалительной активности (адипонектин,  $r=-0,6$ ; TNF- $\alpha$ ,  $r=0,7$ ; IL-1 $\beta$ ,  $r=0,8$ ; ММП-3,  $r=0,6$ ), а также с параметрами липидного обмена (АпоВ100/АпоАI  $r=0,6$ ; триглицериды  $r=0,6$ ).
8. Согласно многофакторному пошаговому регрессионному анализу, тяжесть течения первичного остеоартроза в данной когорте больных определяется: наличием атеросклероза, уровнем триглицеридов в сыворотке крови, низким содержанием адипонектина, повышением сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и матриксной металлопротеиназы-3, а также типом циркулирующих эндотелиальных клеток.
9. Маркерами раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом при внесении поправки на традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, курение) являются: тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоАI, уменьшение содержания адипонектина, повышение

уровней провоспалительных цитокинов (MCP-1, IL-6) и матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови, а также тип циркулирующих эндотелиальных клеток.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для ранней диагностики атеросклероза у больных первичным остеоартрозом в комплексном обследовании необходимо включать дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий.

2. Всем больным первичным остеоартрозом необходимо проводить коррекцию традиционных модифицируемых факторов риска развития атеросклероза.

3. Выявленный субклинический атеросклероз у пациентов с первичным остеоартрозом является основанием для проведения дифференцированной гиполипидемической терапии, что позволит существенно снизить риск сосудистых осложнений у этой категории больных.

4. С целью индивидуального прогнозирования риска развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом необходима оценка тяжести течения заболевания, определение фенотипа циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и уровня моноцитарного хемотаксического фактора-1. При наличии одного или нескольких из указанных признаков: значении индекса Лекена 6 баллов и более, преобладании в циркулирующем пуле эндотелиальных клеток, погибшей субпопуляции эндотелиоцитов, содержании моноцитарного хемотаксического фактора-1 в сыворотке крови выше 300 пг/мл, риск развития атеросклероза определяется как высокий, что требует активных профилактических мероприятий и динамического наблюдения за состоянием комплекса «интима-медия» сонных и бедренных артерий.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Публикации в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК**

#### **Минобрнауки России:**

1. Алексенко Е.Ю. Уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелиальной функции у больных остеоартрозом в зависимости от

- интенсивности боли / Е.Ю. Алексенко, С.М. Цвингер // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 307–312.
2. 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: 14.12.2020).
  3. 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.
  4. 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](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111) // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 105–111.
  5. Цвингер С.М. Содержание некоторых адипокинов у пациентов с остеоартрозом и нормальной массой тела/ С.М. Цвингер, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 3. – С. 58–64. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 14.10.2020).
  6. Цвингер С.М. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом / С.М. Цвингер, А.М. Караченова, А.В. Говорин // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 4. – С. 70–74.
  7. Уровень некоторых цитокинов и частота встречаемости атеросклероза у больных остеоартрозом в зависимости от тяжести альгофункциональных нарушений в суставах / С.М. Цвингер, А.В. Говорин, О.О. Портянникова, Е.Н. Романова. – DOI [10.35177/1994-5191-2020-4-21-25](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-21-25) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 21–25.
  8. 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.

9. 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).
10. Частота остеоартрита и особенности коморбидного фона у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу болей в суставах / С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова, О.О. Портянникова. – DOI10.17116/profmed20212401167 // Профилактическая медицина. –2021. – № 24 (1). – С. 67–72.
11. Цвингер С.М. Прогностический потенциал некоторых классов липидов у пациентов с остеоартрозом / С.М. Цвингер, А.М. Караченова, А.В. Говорин // Терапия. – 2021. – № 2. – С.100-104.

#### **Публикации в прочих изданиях:**

- 12.Цвингер С.М. Комплексное лечение остеоартроза: взгляд пациента / С.М. Цвингер, Е.Ю. Алексенко, Е.А. Томина // Человек и лекарство : XIX Российский национальный конгресс (тезисы докладов), 23-27 апреля 2012 г., г. Москва. – Москва, 2012. – С. 233.
- 13.Цвингер С.М. Клинико-патогенетические особенности межклеточных взаимодействий у больных первичным остеоартрозом / С.М. Цвингер, Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Современные проблемы ревматологии : сборник статей научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 80-летию профессора Ю.А. Горяева и 45-летию Иркутского ревматологического центра. Вып. 4 / под редакцией А.Н. Калягина, Л.В. Меньшиковой. – Иркутск : Дубль-принт, 2012. – С. 89–92.



- 14.К вопросу о коморбидности при остеоартрозе / С.М. Цвингер, Е.Ю. Алексенко, Е.И. Крысанова, С.А. Титов // I съезд терапевтов Забайкальского края, 14-15 марта 2013 г., г. Чита. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 196.
- 15.Современный взгляд на факторы риска развития остеоартроза / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, 26 октября 2018 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 86–91.
- 16.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 научных трудов, 22-23 марта 2018 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2018. – С. 58–61.
- 17.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, г. Москва, 26-28 сентября 2018 г.).
- 18.Оценка эффективности кинезитерапии при остеоартрозе коленных суставов статья / Е.Ю. Алексенко, С.М. Цвингер, С.О. Давыдов, Ю.А. Запольская // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, 26 октября 2018 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 1–4.
- 19.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, 21-22 марта 2019 г., г. Чита. – Чита, 2019. – С. 49–55.

- 20.Портянникова О.О. Нарушение функции эндотелия у пациентов с первичным генерализованным остеоартрозом и атеросклерозом (тезисы) / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, Е.Н. Романова // РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям : российский национальный конгресс кардиологов 2019 : материалы конгресса, 24-26 сентября 2019 г., г. Екатеринбург. – Екатеринбург, 2019. – С. 462.
- 21.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.
- 22.Влияние генетического полиморфизма матрисных 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 научных трудов, 24-25 сентября 2020 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2020. – С. 115–120.
- 23.Portyannikova O.O. Study of serum concentrations of matrix metalloproteinases 3 and 13 in patients with osteoarthritis in combination with coronary atherosclerosis / O.O. Portyannikova, E.N. Romanova, S.M. Tsvinger. – DOI 10.34660/INF.2020.34.78.012 // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : materials of the International Conference, December 8. – Beijing ; China, 2020. – С. 81–89. – ISBN 978-5-905695-90-2.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АС - атеросклероз
- АпоЛП – аполипопротеины
- БЦА - брахиоцефальные артерии
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коэффициент атерогенности
- КИМ – комплекс интимы-медии
- ЛП - липопротеины
- ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
- ЛПОНП – холестеринлипопротеидов очень низкой плотности
- ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности
- МСР-1 – моноцитарный хемотаксический протеин
- ММР - матриксные металлопротеиназы
- ОА - остеоартроз
- ОР – отношение рисков
- ОХС - общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- УЗДС- ультразвуковое дуплексное сканирование
- ФР – факторы риска
- ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания
- ЭхоКГ - эхокардиография
- ЕС – эндотелиальные клетки
- СЕС – циркулирующие эндотелиальные клетки
- ЕС – эндотелиальные клетки