

Л.Н. Ефременкова

Маркеры сердечно-сосудистого риска и течение остеоартроза при метаболическом синдроме

Одесский национальный медицинский университет, Одесса

Резюме. Проведено обследование 45 женщин в возрасте $57,3 \pm 0,9$ лет, страдающих остеоартрозом коленных суставов и метаболическим синдромом. Показано, что у таких больных наблюдается увеличение содержания в крови общего холестерина, триглицеридов, лептина, инсулина, С-реактивного белка и интерлейкина-1, снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности. У 7 больных через 2 года наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика состояния коленных суставов, у 38 больных динамика отсутствовала. У больных с отрицательной рентгенологической динамикой в сравнении с больными без таковой наблюдался достоверно более интенсивный болевой синдром и ниже качество жизни по индексам Лекена и EuroQol-5D. Была больше толщина комплекса интима-медиа сонной артерии, выше уровень адипокинов и воспалительных маркеров – лептина, инсулина, С-реактивного белка и интерлейкина-1, атерогенных липидов – триглицеридов. Таким образом, у женщин, больных остеоартрозом коленных суставов, наблюдается повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, лептина, инсулина, С-реактивного белка и интерлейкина-1, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также утолщение комплекса интима-медиа сонной артерии. При наличии отрицательной рентгенологической динамики остеоартроз коленных суставов ассоциировался с более интенсивным болевым синдромом, худшим качеством жизни, выраженными нарушениями липидного обмена, высоким уровнем адипокинов и маркеров воспаления.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, метаболический синдром, холестерин, триглицериды, лептин, инсулин, С-реактивный белок, интерлейкин-1, толщина комплекса интима-медиа сонной артерии.

Введение. Остеоартроз (ОА) – одна из наиболее распространенных и дорогих во всех отношениях патологий современного человечества – прямые и непрямые затраты, связанные с ним, исчисляются семизначными цифрами [6]. Он полиморбиден, поэтому практически не встречаются больные, страдающие ОА, у которых отсутствует соматическая патология. В возрасте до 60 лет у больных ОА 2 болезни регистрируются у 20%, 3 – у 15%, 4 – у 4%, в возрасте 60–74 г. – 2 болезни регистрируются у 40%, 3 – у 26%, 4 – у 8%, а в возрасте 75 лет и старше – 2 болезни – у 35%, 3 – у 9% [8]. Чаще всего с ОА сочетаются ожирение, артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта. Такое сочетание болезней значительно снижает качество жизни и усложняет лечение.

Существует мнение, что ОА отрицательно влияет на качество жизни, но не снижает её продолжительность. Показано, что при наличии ОА коленных суставов, по сравнению с его отсутствием, смертность от болезней системы кровообращения у лиц 55–75 лет увеличивается (38,9% у мужчин и 30% у женщин против 31,6% у мужчин и 17,7% у женщин). Данные Рейкьявского и Роттердамского исследований показали наличие взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска – толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии (но не сосудистых катастроф) с наличием ОА и необходимостью протезирования суставов [10, 11].

Наличие интенсивного болевого синдрома при

ОА у больных старших возрастных групп является более мощным фактором риска смерти, чем наличие болезни системы кровообращения. Возможным общим патогенетическим звеном прогрессирования поражения структур суставов и разрушения атеросклеротических бляшек с последующим развитием сосудистой катастрофы является активация матриксных металлопротеиназ [1], разрушающих структурные элементы соединительной ткани.

Самым мощным фактором риска возникновения и прогрессирования ОА опорных суставов является избыточная масса тела и ожирение, а коррекция этого фактора эффективно предотвращает прогрессирование поражения суставов и снижает потребность в протезировании суставов [6].

Если учесть, что сочетание ОА с избыточной массой тела и ожирением, а также артериальной гипертензией встречается гораздо чаще, чем этого следовало ожидать, исходя из простой вероятности их совпадения с точки зрения независимой распространенности в популяции, высказываются предположения о наличии общих звеньев патогенеза этих заболеваний [1, 3, 5]. Возможными общими звеньями являются провоспалительное состояние иммунной системы и поражение соединительной ткани, характерное как для тканей суставов, так и для элементов системы кровообращения [1, 3, 11]. Понятно, что роль избыточной массы тела в поражении суставов при ОА выходит за рамки механического давления. Об этом

свидетельствует тесная взаимосвязь избыточной массы тела с ОА мелких суставов кистей, которые никакого механического давления не испытывают [9]. Ключевую роль в поражении суставов и системы кровообращения играют адипокины (вещества, продуцируемые жировой тканью). Они модифицируют реакцию клеточных рецепторов на инсулин и другие гормоны, активность иммунокомпетентных клеток, играют важную роль в патогенезе поражения соединительной ткани. Абдоминальное ожирение, являющееся одним из клинических маркеров инсулинрезистентности, является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и поражения суставов (причем, не только опорных) [2,4, 5]. Учитывая это в настоящее время пристальное внимание обращается на изучение взаимосвязи факторов риска коморбидной патологии и их вклада в течение заболеваний, а также возможности его коррекции с целью улучшения прогноза сердечно-сосудистой патологии и поражения опорно-двигательного аппарата.

Кластер факторов сердечно-сосудистого риска, включающий абдоминальное ожирение, инсулин резистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию, объединяют в понятие метаболический синдром (МС) [4]. Частое выявление избыточной массы тела и МС у больных ОА (около 2/3 больных ОА имеют избыточную массу тела и другие факторы сердечно-сосудистого риска) привлекает внимание к изучению взаимосвязи факторов риска сердечно-сосудистой патологии и поражения опорно-двигательного аппарата, их влияния на течение полиморбидной патологии [3, 4, 5].

Цель исследования. Изучение взаимосвязи болевого синдрома, качества жизни, маркеров сердечно-сосудистого риска, содержания адипокинов и маркеров воспаления с течением ОА коленных суставов у больных с МС.

Материалы и методы. Обследовано 45 женщин в возрасте $57,3 \pm 0,9$ лет. Всем пациенткам проведено клиничко-лабораторное исследование, включавшее антропометрию с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$, измерение окружности живота, общие анализы крови и мочи, коагулограмму, липидограмму, определение уровня глюкозы натощак с помощью общепринятых методик, а также уровней инсулина, лептина, интерлейкина-1 (ИЛ-1) и С-реактивного белка (СРБ), используя иммуноферментный анализ. В иммуноферментном исследовании использованы реагенты фирм «Roche» (Швейцария) – инсулин, «Imundiagnostik» (Германия) – лептин, «Хема» (Россия) – С-реактивный белок, «Вектор Бест» (Россия) – интерлейкин-1. Индекс НОМА вычисляли по формуле: $\text{НОМА} = (\text{глюкоза инсулин}) / 22,5$. Контрольную группу по содержанию липидов, адипокинов и маркеров воспаления составили 20 женщин, сопоставимых по возрасту, с ИМТ меньше 26.

Болевой синдром при ОА оценивался по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и индексу

Лекена, качество жизни – по шкале EuroQol-5D [4]. Проводилась рентгенография коленных суставов в 2-х проекциях. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии определяли при помощи эхолакации высокого разрешения.

Диагноз МС ставили на основе критериев Всемирной организации здравоохранения [4]. Диагноз ОА ставили на основании критериев ACR [7]. Рентгенологическую стадию ОА определяли при помощи критериев J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [7]. Повторное клиническое и рентгенологическое исследование проводили через 2 года с момента начала исследования. Все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 7 человек, у которых через 2 года наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика (уменьшение высоты суставной щели, увеличение размера имевшихся или появление новых остеофитов, формирование кист в субхондральной кости). Во 2-ю группу вошли остальные 38 больных.

Полученные данные обрабатывались при помощи программы Microsoft Excel с вычислением достоверности различий при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У всех больных выявлена I–III рентгенологическая стадия ОА. Сопоставление исходной интенсивности болевого синдрома, индексов Лекена и EuroQol-5D показало наличие более интенсивного болевого синдрома и худшего качества жизни у больных 1-й группы относительно 2-й. Так, у первых имели место более высокие показатели боли по ВАШ ($3,9 \pm 0,1$ и $3,3 \pm 0,2$ балла соответственно), альгофункционального индекса Лекена ($7,8 \pm 0,2$ и $6,4 \pm 0,1$ у.е. соответственно) и индекса EuroQol-5D ($3,8 \pm 0,1$ и $3,1 \pm 0,1$ у.е. соответственно), $p < 0,01$.

У больных обеих групп наблюдалось увеличение содержания общего холестерина, триглицеридов и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности в сравнении с референтными величинами. При этом в 1-й группе наблюдался более высокий уровень триглицеридов, лептина, инсулина, индекса НОМА, СРБ, ИЛ-1 и ТКИМ сонной артерии чем во 2-й. Содержания адипокинов, маркеров воспаления и ТКИМ сонной артерии в обеих группах, по сравнению с контрольной группой было достоверно выше (табл.).

Считаем, что более интенсивный болевой синдром является неблагоприятным прогностическим признаком и может быть связан с более выраженной лептинрезистентностью, наличием хронического воспаления, активизирующим влиянием лептина и инсулина на иммунокомпетентные клетки, ростом продукции провоспалительных цитокинов и возбуждением под влиянием адипокинов болевых рецепторов.

Более высокий уровень триглицеридов ассоциируется с инсулинрезистентностью и эндотелиальной дисфункцией. Увеличение ТКИМ сонной артерии наряду с эндотелиальной дисфункцией и дислипидемией является маркером сердечно-сосудистого

Таблица
Липиды, адипокины и маркеры воспаления
у больных ОА при МС

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	контрольная
Лептин, нг/мл	17,5±0,5"	14,9±0,4**	10,7±0,4
Инсулин, мкМЕ/мл	17,1±0,4"	15,4±0,2**	11,1±0,1
Индекс НОМА, у.е.	4,3±0,1"	3,9±0,1**	2,7±0,2
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±0,1"	5,9±0,1**	5,2±0,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,01"	1,18±0,03"	1,26±0,02
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,04"	2,0±0,05**	1,6±0,03
СРБ, мг/л	9,6±0,5"	7,5±0,4**	2,4±0,3
ИЛ-1, пг/мл	9,7±0,2"	6,9±0,3**	3,7±0,3
ТКИМ сонной артерии, мм	1,17±0,01"	1,10±0,01**	0,96±0,02

Примечание: * – различия между 1-й и 2-й группами; " – между 1-й, 2-й и контрольной группами, $p < 0,05$.

риска и способствует параллельно ухудшению кровоснабжения периферических тканей, в частности субхондральной кости, от которой зависит трофика суставного хряща.

Заключение. Установлено, что у больных, страдающих ОА коленных суставов, при МС маркерами неблагоприятного течения являются более интенсивный болевой синдром, худшее качество жизни, высокие уровни триглицеридов, лептина, инсулина, интерлейкина-1, С-реактивного белка и большая ТКИМ сонной артерии. Отрицательная рентгенологическая динамика остеоартроза коленных суставов ассоциируется

с более интенсивным болевым синдромом, худшим качеством жизни.

Литература

1. Визир, В.А. Взаимосвязь плазменных маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса и поражение органов-мишеней при гипертонической болезни / В.А. Визир, И.Н. Волошина // Украинский кардиологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 45–49.
2. Заводовский, Б.В. Прогностическое значение определения уровня адипокина – лептина у больных с остеоартрозом. / Б.В. Заводовский [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 31–35.
3. Мендель, О.И. Остеоартроз как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф / О.И. Мендель [и др.] // Украинский ревматологический журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 68–73.
4. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
5. Насонова, В.А. Остеоартроз и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи / В.А. Насонова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 29–37.
6. Насонова, В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В.А. Насонова // Украинский медицинский часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 12–25.
7. Национальный підручник з ревматології / под ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуба. К.: Моріон, 2013. – 671 с.
8. Хитров, Н.А. Сопутствующая патология внутренних органов у больных остеоартрозом в пожилом и старческом возрасте / Н.А. Хитров, В.В. Цурко, А.В. Королев // Клиническая геронтология. – 2003. – № 6. – С. 14–18.
9. Carman, W.J. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study / W.J. Carman [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1994. – Vol. 139. – P. 119–129.
10. Hoeven, T.A. Association with atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study / T.A. Hoeven [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 646–651.
11. Jonsson, H. The presence of total knee or hip replacement due to osteoarthritis enhances the positive association between hand osteoarthritis and atherosclerosis in women: the AGES-Reykjavik study / H. Jonsson [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2011 Jun. – Vol. 70 (6). – P. 1087–1090.

L.N. Efremenkova

Markers of cardiovascular risk and course of osteoarthritis and metabolic syndrome

Abstract. The study involved 45 women, mean age 57,3±0,9 years suffering from osteoarthritis of the knee and the metabolic syndrome. It is shown that in such patients there is an increase in the blood levels of total cholesterol, triglycerides, leptin, insulin, C-reactive protein and interleukin-1, reduction of high-density lipoproteins cholesterol. In 7 patients after 2 years there was a negative X-ray changes in the state of the knee joints in 38 patients there were no changes. In patients with a negative X-ray dynamics in comparison with patients without it were observed significantly more intense pain and lower quality of life index Lequesne and EuroQol-5D. Was more the thicker intima-media carotid artery, above the level of adipokines and inflammatory markers – leptin, insulin, C-reactive protein and interleukin-1, atherogenic lipids – triglycerides. Thus, the women patients with osteoarthritis of the knee joints, there is an increase in the level of total cholesterol, triglycerides, leptin, insulin, C-reactive protein and interleukin-1, reduction of high-density lipoproteins cholesterol, and thickening of the intima-media carotid artery. If there is a negative radiological dynamics of knee osteoarthritis was associated with more intense pain, worse quality of life, severe disorders of lipid metabolism, high levels of adipokines and markers of inflammation.

Key words: knee osteoarthritis, metabolic syndrome, cholesterol, triglycerides, leptin, insulin, C-reactive protein, interleukin-1, thickness of intima-media carotid artery.

Контактный телефон: +380-675-869-085; e-mail: iw25@ukr.net