

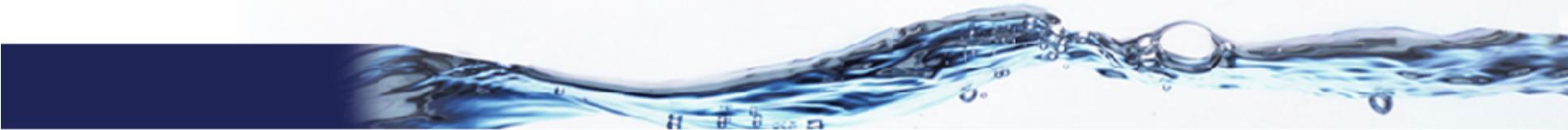
**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»**

**ОСТЕОАРТРИТ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ:
*терапевтические аспекты***



**доцент кафедры внутренних болезней №1
доц., к.мед.н. Ванханен Н.В.**

**«Современные аспекты ревматологических заболеваний:
памяти профессора А.И. Дядыка»
Донецк, 25 февраля 2022 г.**



Остеоартрит занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя более 60–70 % от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей возрастной группы. 1-е место по распространенности занимает остеоартрит коленных суставов.

Распространенность остеоартрита в популяции нарастает с возрастом и составляет более 14 % у лиц старше 45 лет, 50 % – у лиц старше 55 лет и более 80 % у лиц старше 75 лет.

Инвалидизация больных с остеоартритом чрезвычайно высока и достигает по литературным данным 66 %. Больные с деформирующим артрозом составляют около одной трети всех лиц со стойкой утратой трудоспособности в результате заболеваний суставов.

Для лиц с ОА характерна высокая коморбидность, при которой наблюдается повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, влияющих на выбор антиостеоартритической терапии.

- В силу многообразия вариантов патогенетических цепочек, приводящих к манифестации симптомов гонартроза, до настоящего времени не найдены лекарственные препараты, способные гарантированно остановить прогрессирование заболевания во всех клинических ситуациях. Рекомендации различных обществ по терапии ОА отличаются.
- Одной из ключевых причин этого является то, что разнообразные и постоянно действующие факторы механической перегрузки перевешивают то положительное влияние, которое на ткани суставов могут оказать лекарственные вещества на биохимическом уровне.
- Актуальна разработка терапевтических подходов с учетом клинических фенотипов.

- «Изучение сердечно-сосудистого риска среди лиц с остеоартритом является важным направлением исследований, поскольку информации об этой ассоциации недостаточно, и это несмотря на то, что остеоартрит остается наиболее распространенным ревматическим заболеванием особенно среди пожилых людей»
- Остеоартрит является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), у лиц с остеоартритом риск развития ССЗ был на 23% выше. 68% от общего влияния остеоартрита на риск ССЗ связано с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При применении НПВП риск застойной сердечной недостаточности возрастал на 44,8%, ИБС – на 94,5%, инсульта – на 93,3%.

Wilkie R., Parmar S.S., Blagojevic-Bucknall M. et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a cox proportional hazards model. RMD Open 2019;5:e001048. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-00104.

EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 02 February 2022. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.

- ✘ **Цель исследования, проведенного на нашей кафедре: повышение эффективности лечения суставного синдрома у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) в сочетании с остеоартритом (ОА) коленных суставов путем коррекции нарушений липидного обмена.**

При скрининговых обследованиях у больных ОА артериальная гипертензия выявляется чаще (75% случаев), чем в общей популяции (38% случаев). Эти результаты не случайны: предполагаются общие патогенетические механизмы этих двух патологий, в основе которых лежит нарушение функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция сопровождается не только повышением АД, но и ухудшением внутрикостной гемодинамики в субхондральной костной ткани, что приводит к дистрофическим изменениям в суставном хряще и прогрессированию ОА. Эндотелиальной дисфункции могут способствовать нарушения липидного обмена, которые становятся общим патогенетическим механизмом этих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- ✘ Основная группа - 120 больных ЭГ II стадии, в сочетании с ОА коленных суставов I-II рентгенологической стадии по Kellgrenn, возраст 52-75 лет, в среднем $64,7 \pm 1,6$ года.
- ✘ Группа сравнения – 60 больных ЭГ II стадии, сопоставимых по полу, возрасту, давности ЭГ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

| Показатели | Методики |
|---|--|
| Суточный ритм артериального давления (АД) | Суточное мониторирование АД (СМАД) |
| Липидный спектр крови | Колориметрическим методом |
| Суставной синдром (болевого, суставной индекс, функциональное состояние суставов) | Бальная оценка, характеристика суставной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), альгофункциональный индекс Лекена |
| Костная ткань: - степень резорбции – С-концевые телопептиды | Иммуноферментный анализ |
| - степень минерализации – транспорт кальция | Кальций в крови и моче |
| Функция эндотелия: - вазодилатация плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ); - метаболиты оксида азота (NO) в плазме | УЗИ Биохимический |
| Маркеры воспаления: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), высокочувствительный СРБ (вч-СРБ) | Иммуноферментный анализ |

Исследования проведены до и после 1 месяца лечения лизиноприлом 20-40 мг/сут, а потом после 6 месяцев дополнительного приема аторвастатина 20 мг/сут.

У больных основной группы индекс Лекена составил $8,7 \pm 0,9$ баллов, что свидетельствует об умеренной тяжести суставного синдрома.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЭГ И ОА

| Функция эндотелия | ЕГ+ОА (n=120) | ЕГ (n=60) |
|------------------------------------|------------------|-----------|
| Изменение диаметра ПА при РГ, % | +6,8±0,5* | +8,2±0,6 |
| Концентрация NOx, мкмоль/л | 34,4±1,5* | 46,2±2,3 |

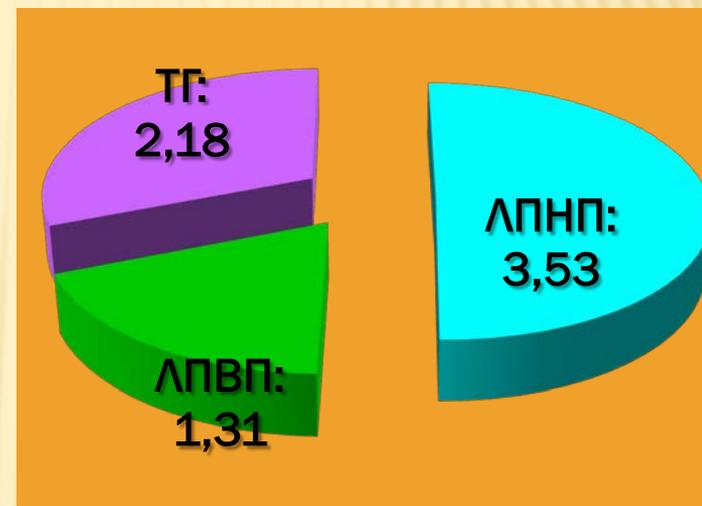
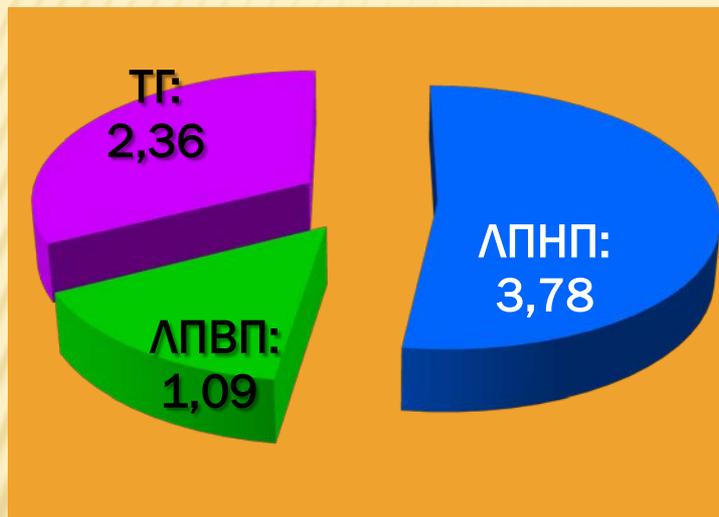
*Примечание: * – достоверно в сравнении с показателем у больных ЭГ (p<0,05)*

Результаты обследования больных основной группы и группы сравнения свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия. Это подтверждается недостаточной степенью (<10%) эндотелий зависимости вазодилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии, но достоверно меньшим у больных основной группы. Концентрация стабильных метаболитов в плазме крови у больных основной группы достоверно ниже, чем у больных группы сравнения. Одной из причин эндотелиальной дисфункции может являться дислипидемия.

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ

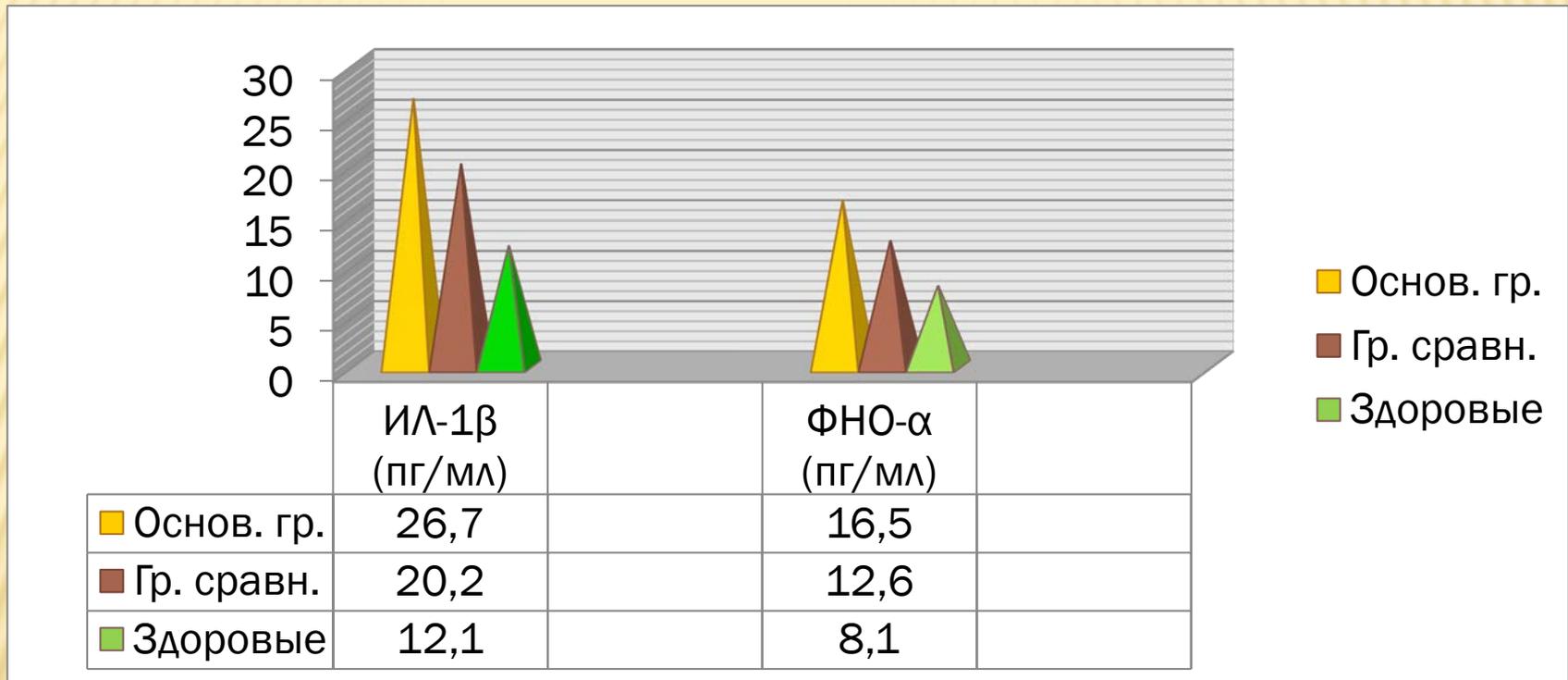
ЭГ+ОА

ЭГ



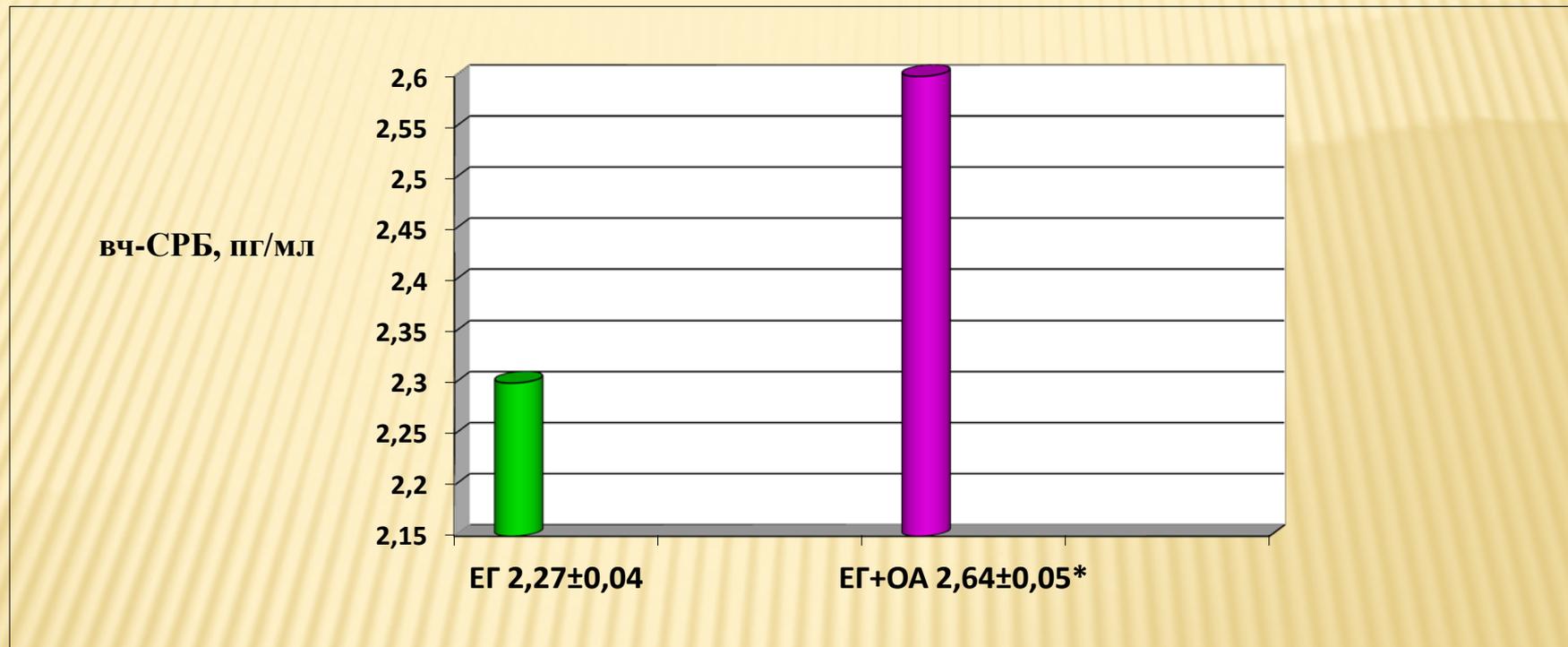
Уровни общего холестерина (ОХС) плазмы крови в обеих группах были повышены в равной степени. Даже минимальные уровни ОХС превышали рекомендуемый – 4,5 ммоль/л. В обеих группах наблюдалось повышение уровня ХС ЛПНП. Однако, у больных ЭГ в сочетании с ОА он был достоверно выше. Избыток липидов крови вызывает повреждение эндотелия, который отвечает синтезом вазоконстрикторов, и активацию ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем. Между уровнями ХС ЛПНП и величинами эндотелий зависимости вазодилатации установлена умеренная корреляционная связь (коэффициент корреляции $(r) = 0,543$). Ангиотензин II является основным антагонистом NO, не только подавляя его синтез, но и превращая уже синтезированный NO в токсический пероксинитрит, разрушает эндотелиоциты и окисляет ЛПНП, которые становятся вредными для организма. Эти процессы активируют хроническое иммунное воспаление и способствуют развитию и прогрессированию целого ряда системных патологических процессов.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ



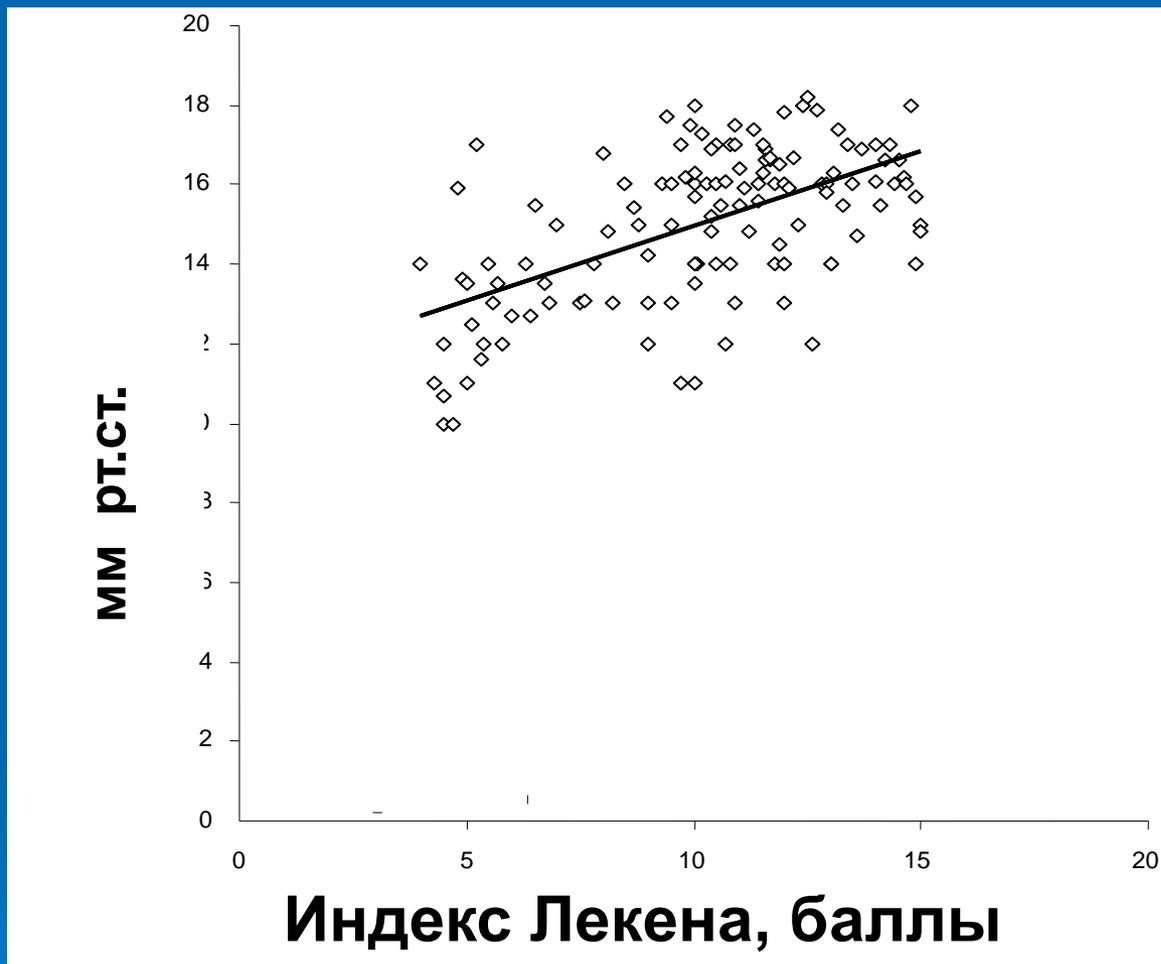
Уровень ИЛ-1β у больных основной группы заметно превышал уровень у больных группы сравнения и здоровых лиц. Содержание сывороточного ФНО-α у больных основной группы **в два раза** превышало его содержание у здоровых и **в 1,3 раза** у больных группы сравнения. Эти данные свидетельствуют о низкоинтенсивном системном воспалении, которое ярко выражено у больных с сочетанием ОА и ЭГ. Доказано, что низкоинтенсивное системное воспаление играет немаловажную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. эссенциальной гипертензии и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, коррелирует с содержанием сывороточного СРБ.

УРОВЕНЬ СРБ В ПЛАЗМЕ КРОВИ



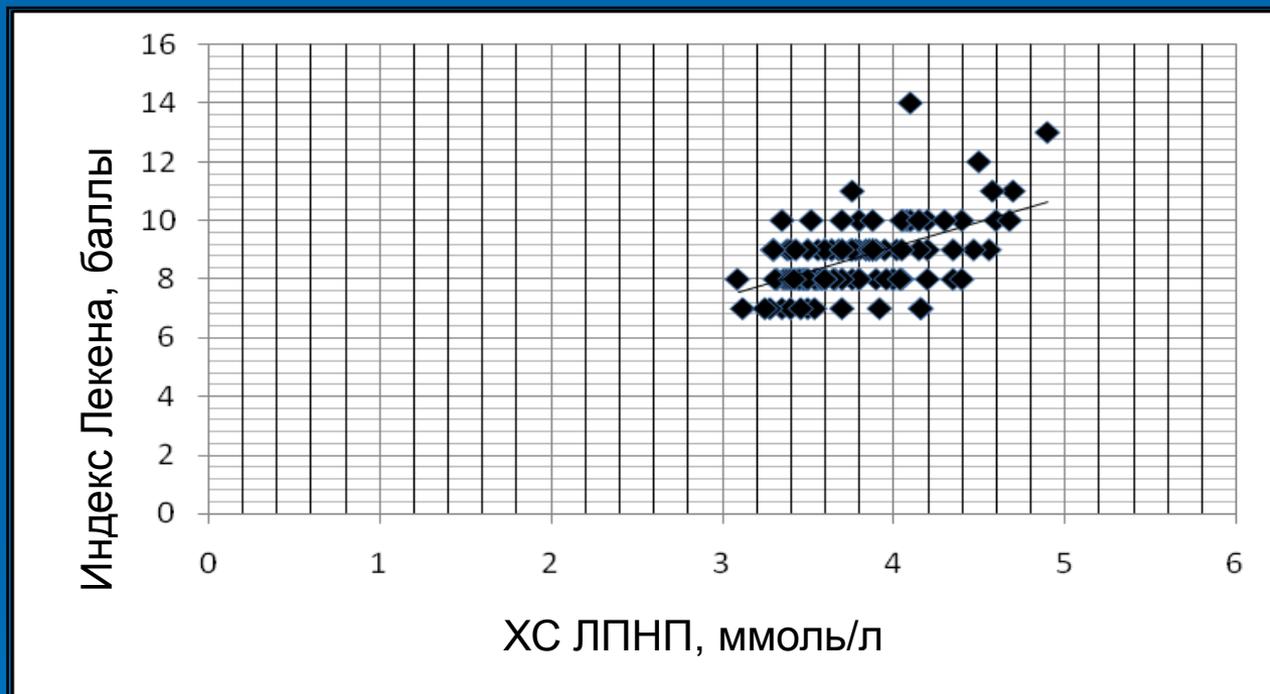
Уровень СРБ рассматривается как маркер повышенного сердечно-сосудистого риска. У больных основной группы СРБ достоверно превышал уровень у больных группы сравнения. Окисленные ЛПНП и провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость эндотелия, приводят к пролиферации мышечных клеток в стенке сосудов, утолщающей комплекс интима-медиа в 2-3 раза, что повышает жесткость артерий и способствует развитию резистентной к лечению гипертензии.

Вариабельность САД и индекса Лекена



Вариабельность систолического АД была повышена (более 15 мм.рт.ст.) в 40% случаев у больных основной группы и в 20% случаев у больных группы сравнения. Ее средняя величина у больных эссенциальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом заметно выше, чем у больных эссенциальной гипертензией. Величина вариабельности систолического АД у больных основной группы коррелирует с индексом Лекена, коэффициент корреляции +0,549.

Зависимость между ХС ЛПНП и альгофункциональным суставным индексом Лекена у больных ЭГ в сочетании с ОА



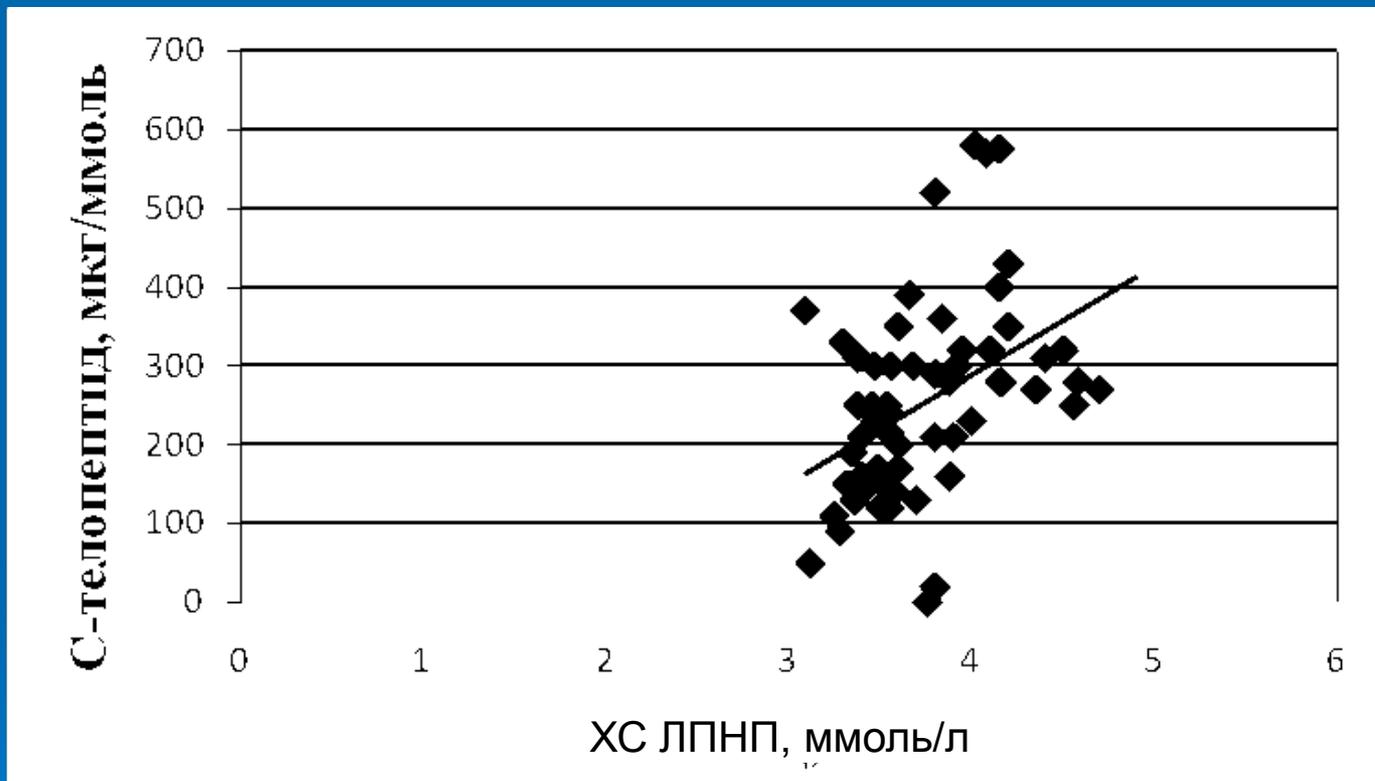
Между уровнями холестерина ЛПНП и индексом Лекена у обследованных пациентов основной группы обнаружена умеренная прямая корреляционная связь ($r+0,551$). Предполагается непосредственное разрушительное воздействие холестерина ЛПНП на суставной хрящ. Остеоартроз также характеризуется дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами в хряще и субхондральной кости, в результате чего ускоряется утрата минерального компонента кости.

МАРКЕР КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ: С-КОНЦЕВОЙ ТЕЛОПЕПТИД



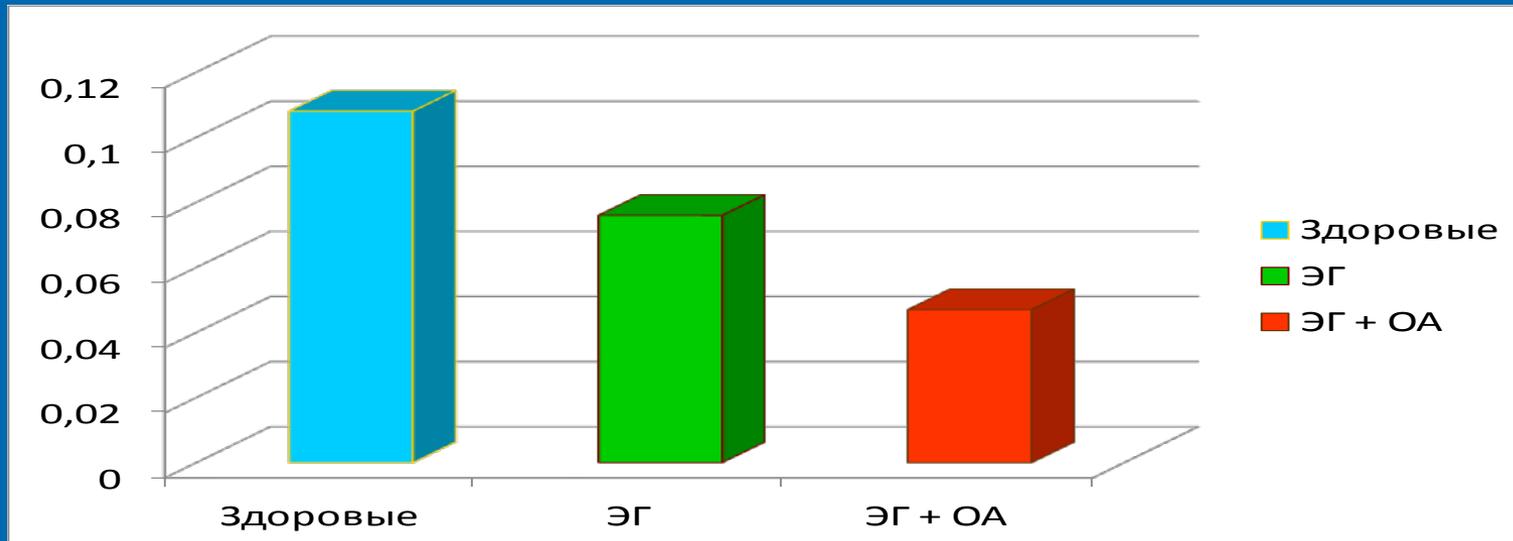
Об ускорении резорбции костной ткани свидетельствует обнаруженная у больных основной группы более высокая концентрация в моче маркеров костной резорбции С-концевых телопептидов, чем у больных группы сравнения.

Зависимость между ХС ЛПНП и маркером костной резорбции – С-концевым телопептидом



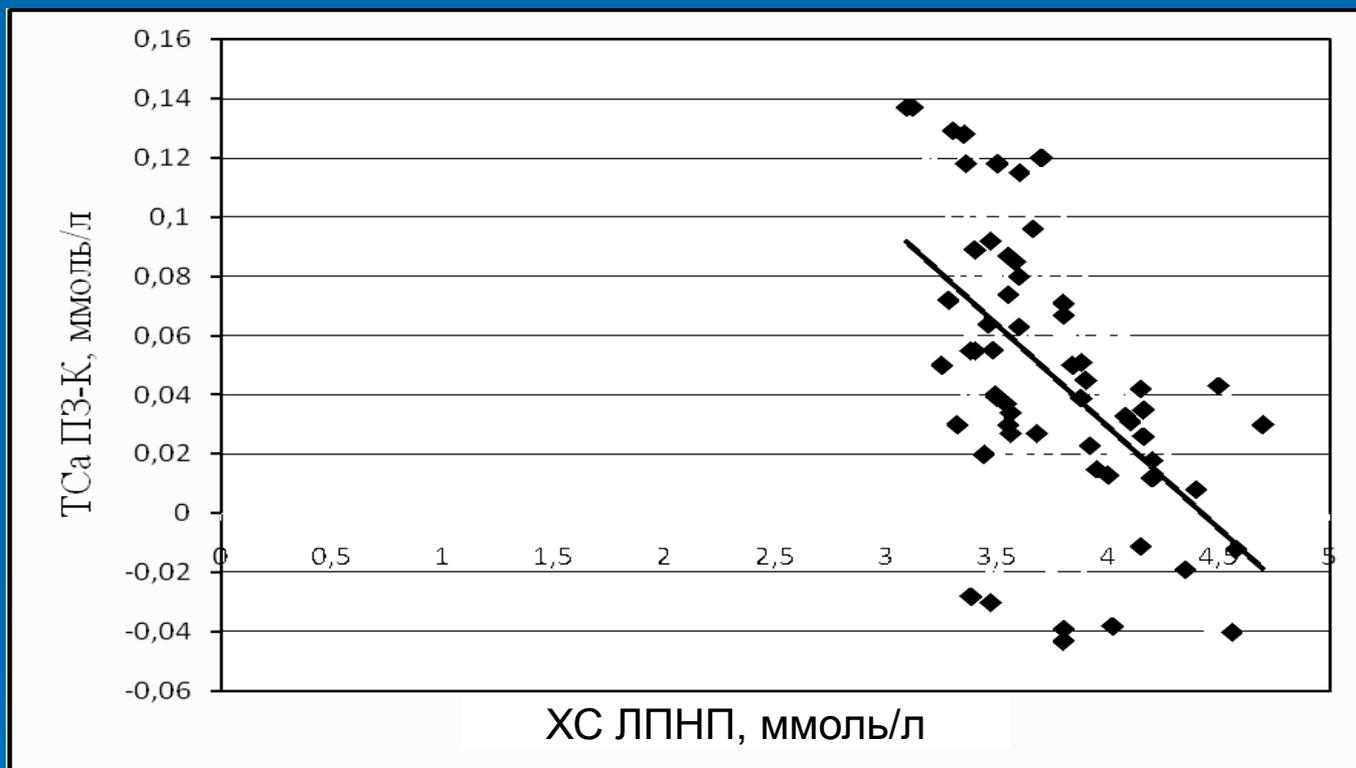
Между уровнем холестерина ЛПНП и показателями концентрации С-пептидов в моче обнаружена умеренная корреляционная связь ($r+0,44$). Результатом ускоренной резорбции костной ткани является деминерализация.

ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ МЕЖДУ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЬЮ И КОСТЬЮ



У больных ЭГ в сочетании с ОА отмечается значительное снижение скорости транспорта кальция между внеклеточной жидкостью и костью. Замедление перемещения кальция между костью и внеклеточной жидкостью направлено с одной стороны на удержание кальция в костной ткани, а с другой, в поддержание нормального уровня кальциемии в условиях недостаточного поступления кальция из кишечника или его чрезмерной потери почками. В результате равновесие достигается путём уменьшения минерализации кости. Снижение минеральной плотности костной ткани способствует деградации хрящевой ткани в суставе. Таким образом, ремоделирование костной ткани отражает нарушение метаболизма кальция, способствует развитию ОА и ЭГ. Кальций, выходящий из костей, экскретируется почками. Возникает дефицит кальция во внеклеточной жидкости, что способствует накоплению кальция в клетках гладких мышц сосудов и повышению АД.

Зависимость между уровнем ХС ЛПНП и интенсивностью транспорта кальция



Между уровнями холестерина ЛПНП и интенсивностью транспорта кальция обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,557$).

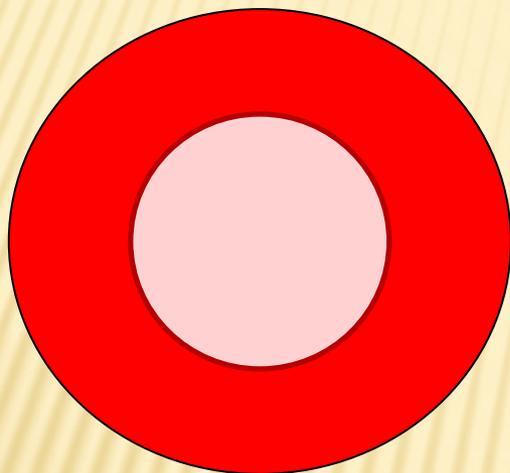
ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ

| Показатель липидемии, ммоль/л | Пациенты с ЭГ в сочетании с ОА | | Пациенты с ЭГ | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ОХС | 5,97±0,14 | 4,11±0,11* | 5,83±0,15 | 4,38±0,11* |
| ХС ЛПНП | 3,78±0,07 | 2,12±0,09* | 3,53±0,10 | 2,08±0,08* |
| ХС ЛПВП | 1,09±0,05 | 1,12±0,06 | 1,31±0,08 | 1,40±0,07 |
| ТГ | 2,36±0,09 | 1,93±0,08* | 2,18±0,08 | 1,99±0,07 |
| КА | 4,43±0,19 | 2,62±0,13* | 3,45±0,14 | 2,13±0,11* |

*p<0,05

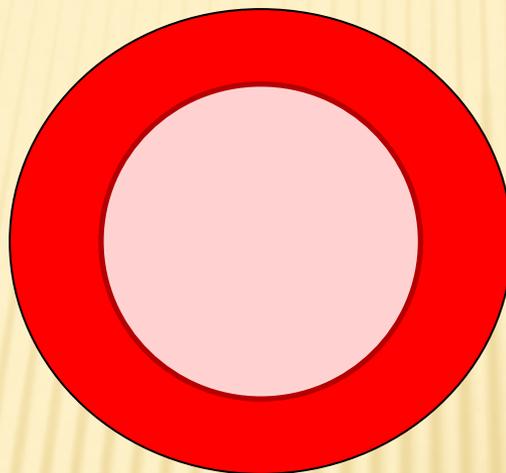
ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИИ

+6,8±0,5%



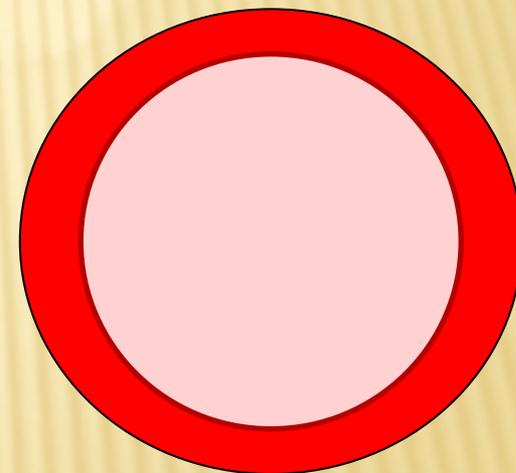
основная группа

+8,3±0,5%*



на фоне лизиноприла

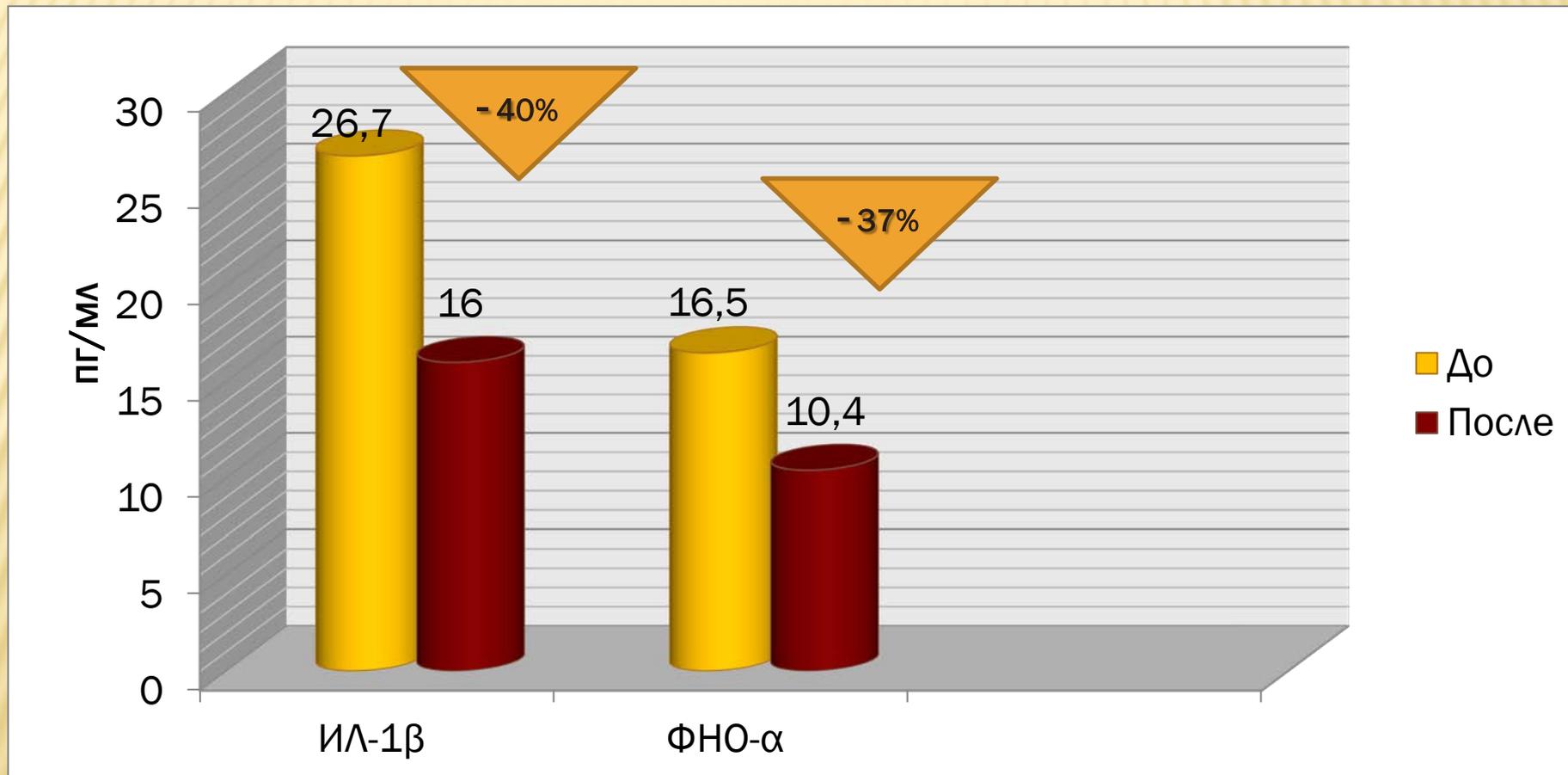
+10,4±0,3%, p<0,05



на фоне лизиноприла
+ аторвастатина

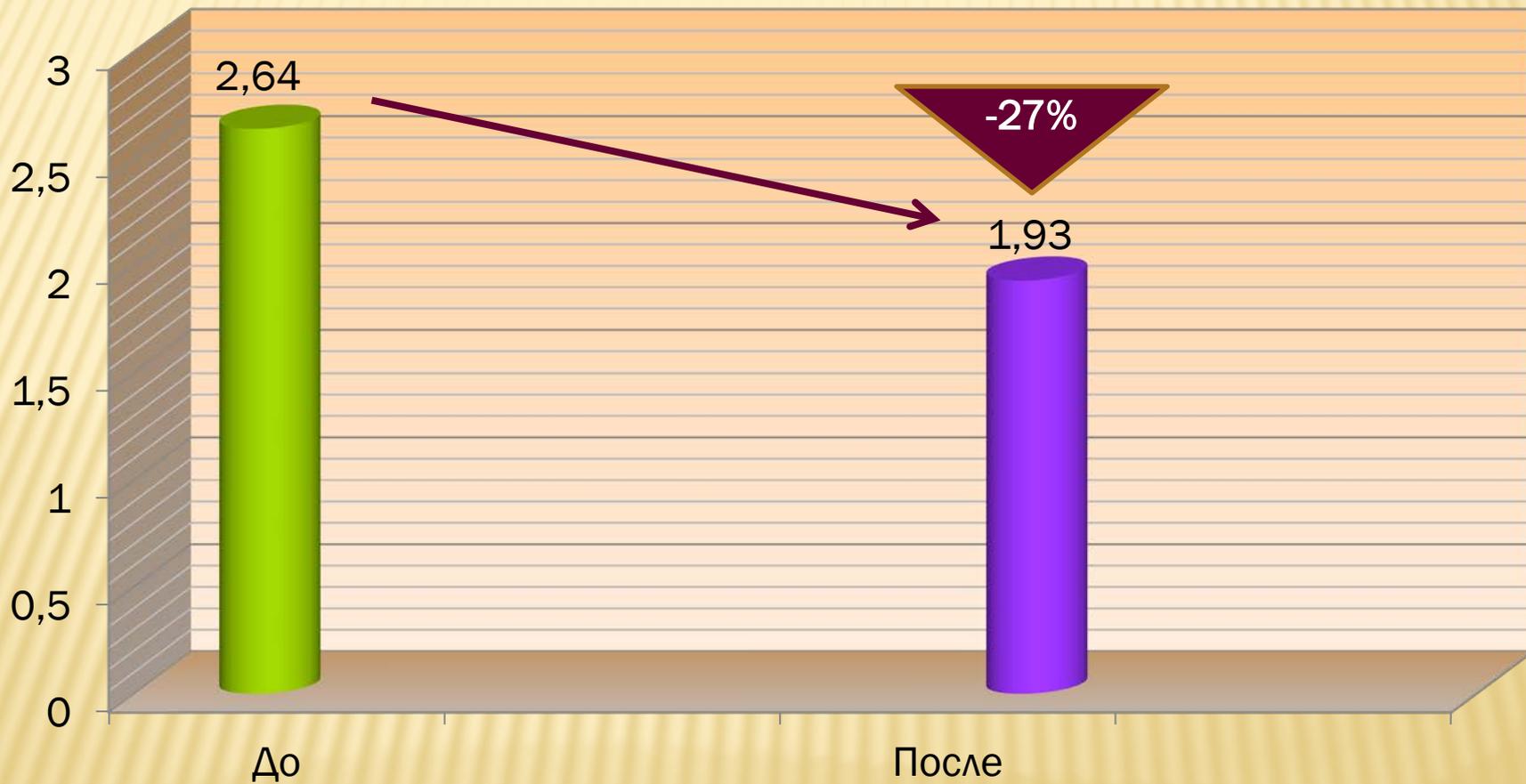
Терапия ингибитором АПФ и статином способствовала уменьшению дисфункции эндотелия. Эндотелийзависимая вазодилатация выросла до нормальной величины - 10,4%.

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА



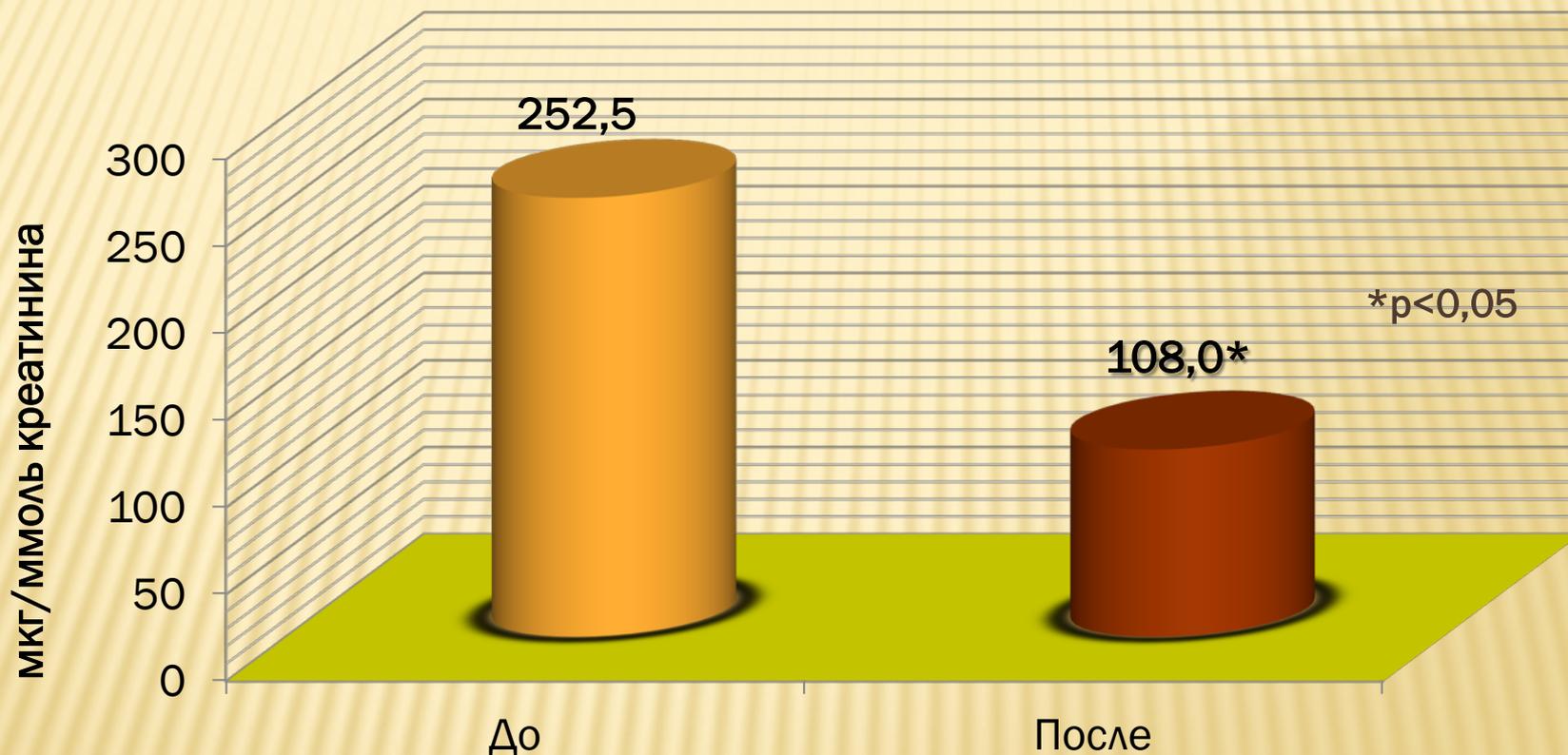
Терапия аторвастатином сопровождалась существенным снижением уровня провоспалительных факторов: ИЛ-1 β снизился на 40%, ФНО- α – на 37,0%.

ДИНАМИКА ВЧ-СРБ НА ФОНЕ ПРИЁМА АТОРВАСТАТИНА



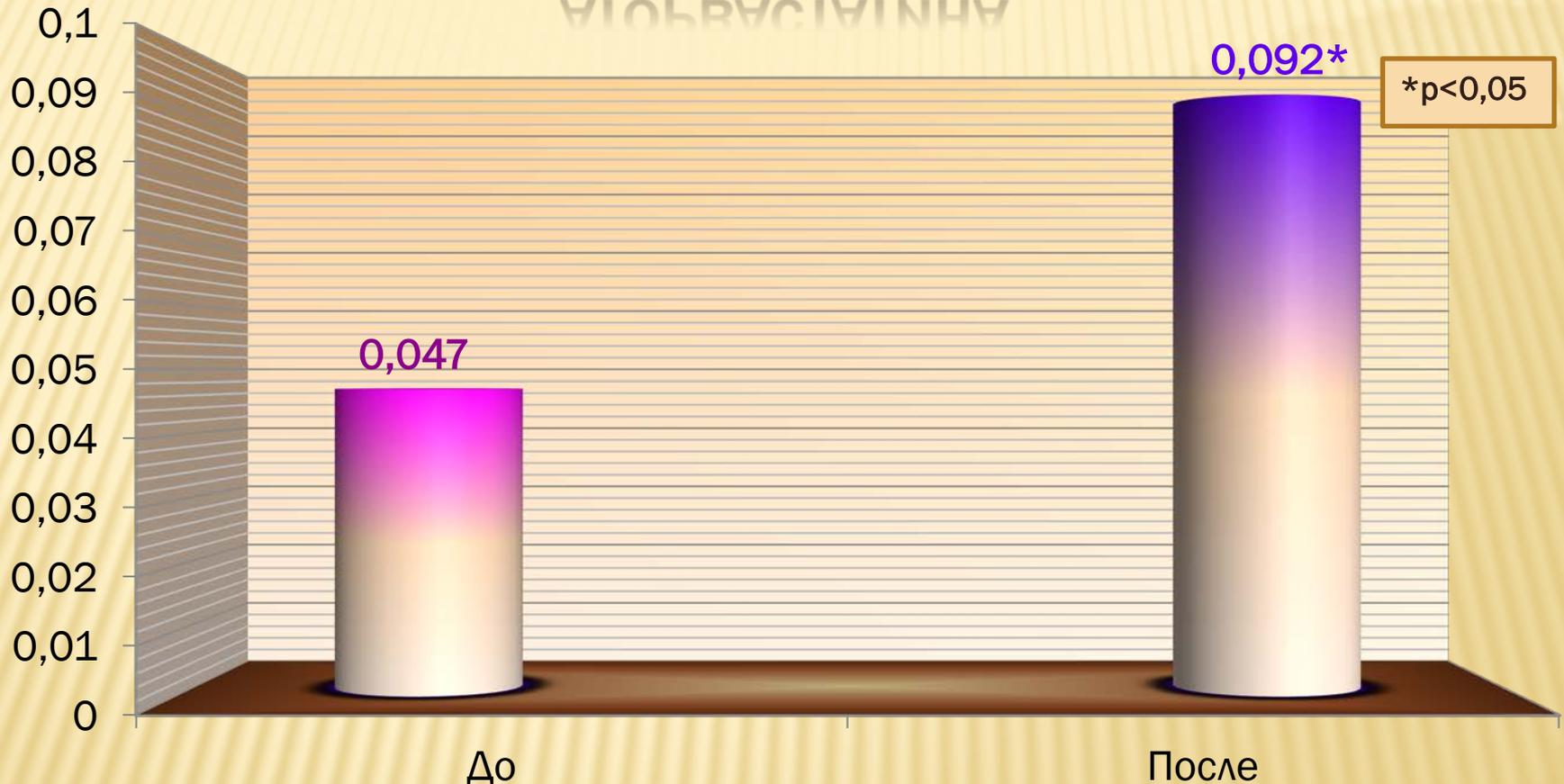
ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ С-КОНЦЕВЫХ ТЕЛОПЕПТИДОВ В МОЧЕ НА ФОНЕ ПРИЁМА АТОРВАСТАТИНА

С-концевые телопептиды



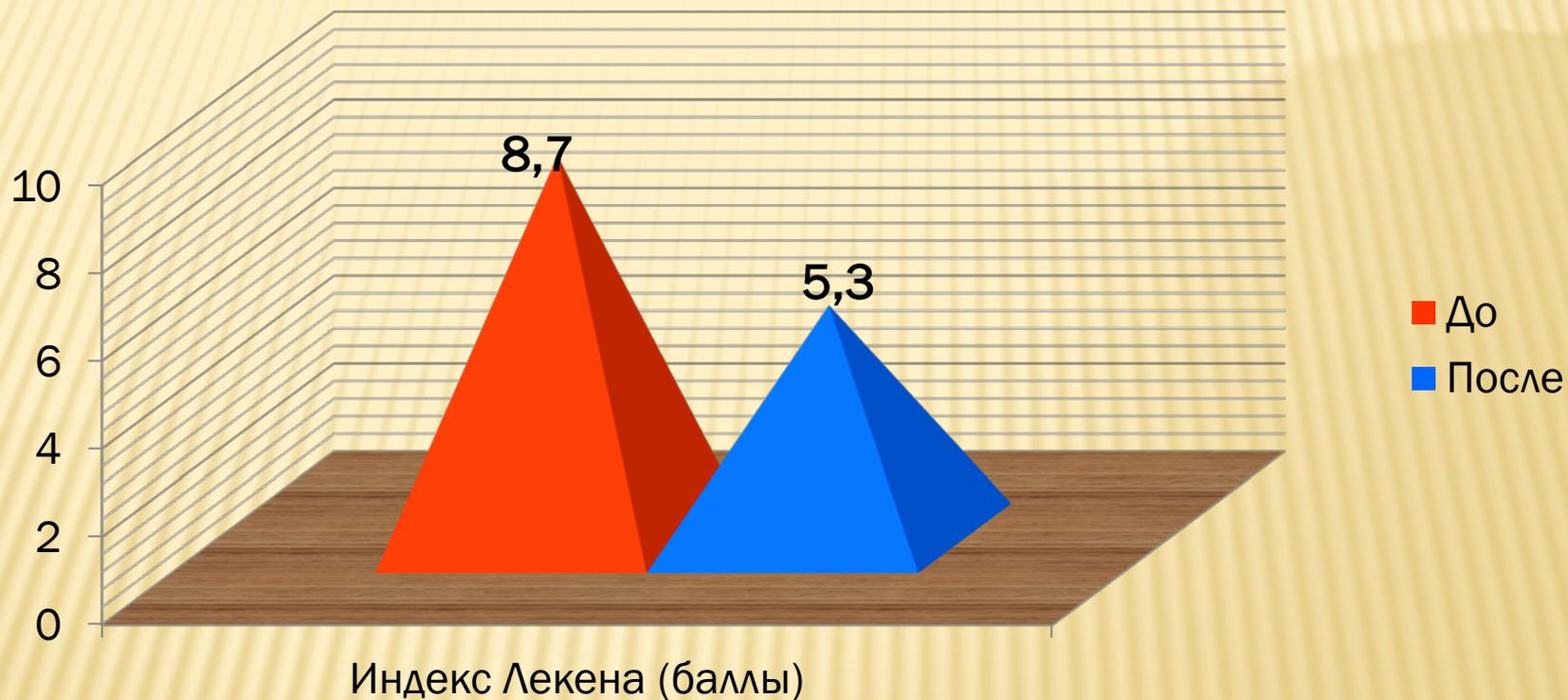
После приема статина у пациентов отмечено достоверное снижение концентрации С-концевых телопептидов в моче.

ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ МЕЖДУ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЬЮ И КОСТНОЙ ТКАНЬЮ НА ФОНЕ ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА



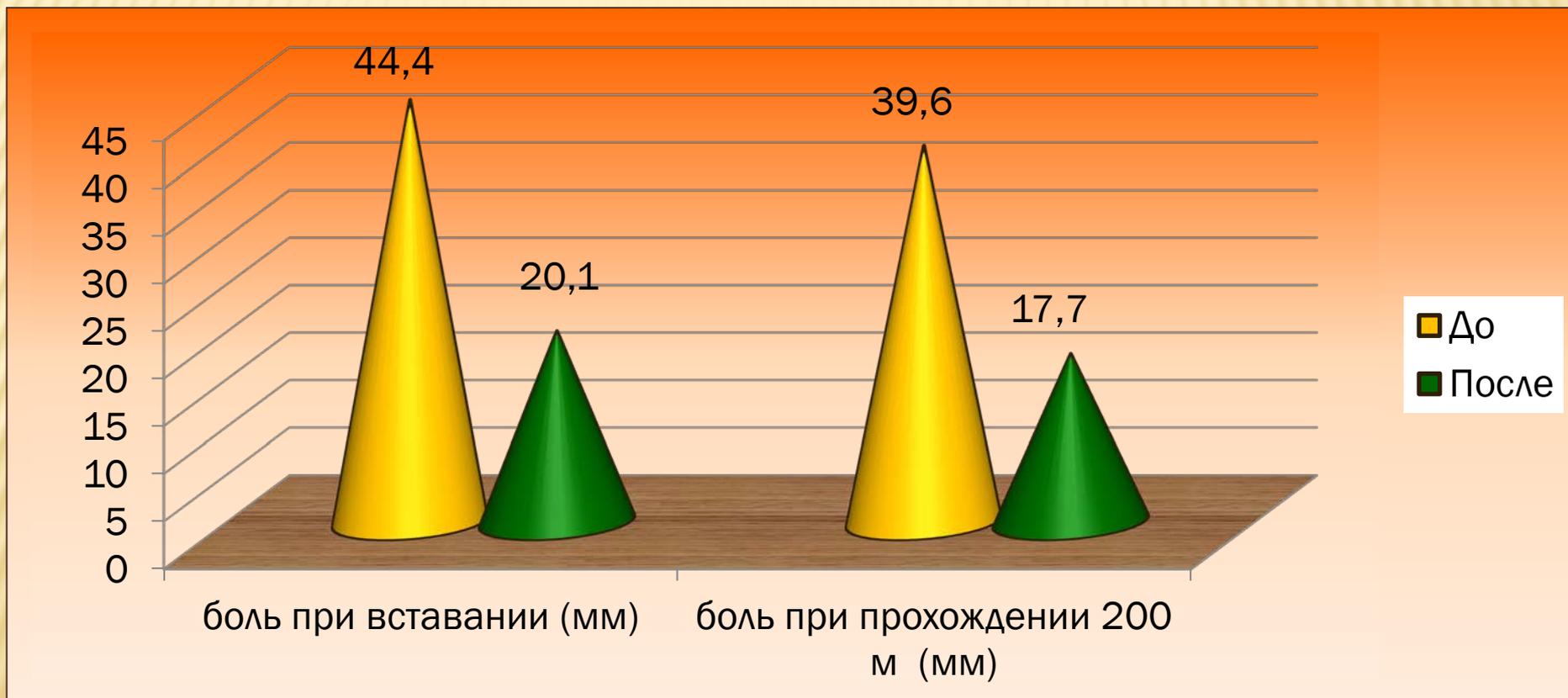
После курса терапии аторвастатином скорость транспорта кальция между внеклеточной жидкостью и костной тканью увеличилась почти в 2 раза ($0,092 \pm 0,006$ ммоль/мин; $p < 0,05$). В наибольшей степени костный транспорт кальция замедлен в основной группе больных у лиц с суточным ритмом АД – “night-peakers”. Сопоставление скорости костного транспорта кальция у больных с суточным ритмом АД – “night-peakers” в зависимости от уровня липидов крови показало еще большее его замедление при более высоких уровнях ХС ЛПНП. После лечения аторвастатином у этих пациентов отмечено наибольшее ускорение транспорта кальция.

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ПРИЁМА АТОРВАСТАТИНА (1)



Терапия аторвастатином и лизиноприлом сопровождалась уменьшением клинических проявлений суставного синдрома и повышением толерантности к физическим нагрузкам. Индекс Лекена снизился с 8,7 до 5,3 балла.

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ПРИЁМА АТОРВАСТАТИНА (2)



Снизилась интенсивность боли в покое, при пальпации, при вставании, при прохождении дистанции 200 м больше, чем вдвое.

✘ Таким образом, нарушение липидного обмена является одним из общих патогенетических механизмов эссенциальной гипертензии и остеоартрита, а коррекция его статином улучшает течение сочетанной патологии вследствие уменьшения системного воспаления, дисфункции эндотелия, уменьшения резорбции и деминерализации костной ткани. Уменьшается выраженность суставного синдрома.

✘



Благодарю за внимание !