

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

M. Kabalyk

Summary. The purpose of this study was to evaluate the comorbid status of patients with advanced stages of osteoarthritis (OA), as well as to determine the relationship between cardiovascular diseases and the progression of the disease. In patients with advanced stages of OA, comorbidity is represented as a combination of two CVD. The early onset of CVD is possibly associated with a more aggressive progression of OA, leading to late radiologic stages. CVD in patients with advanced OA stages debut long before the clinical manifestation of OA. Severe course of CVD significantly shortens the history of intermediate stages of OA.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis, comorbidity, arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus.

Кабалык Максим Александрович

К.м.н., ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Владивосток)
taxi_maxim@mail.ru

Аннотация. Целью настоящего исследования была Оценка коморбидного статуса больных поздними стадиями остеоартроза (ОА), а также определение взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессией заболевания. У пациентов с поздними стадиями ОА на коморбидность представлена в виде сочетания двух ССЗ. Ранний дебют ССЗ возможно ассоциирован с более агрессивным прогрессированием ОА, приводя к поздним рентгенологическим стадиям. ССЗ у пациентов с поздними стадиями ОА дебютируют задолго до клинического манифеста ОА. Тяжелое течение ССЗ значительно укорачивает анамнез промежуточных стадий ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, коморбидность, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Остеоартрит (ОА) остаётся чрезвычайно распространённым заболеванием среди лиц старше 60 лет [2, 7]. Не менее актуальным аспектом является вклад его в высокую заболеваемость и инвалидность, что наносит существенный экономический ущерб экономикам во всём мире.

ОА принято рассматривать как коморбидное заболевание, при котором имеются ассоциированные состояния, взаимно отягощающие течение друг друга [3, 6]. Наибольшее внимание в этом плане привлекают заболевания сердечно-сосудистой системы, которые широко распространены и объединены кардиоваскулярным континуумом, реализующимся в организме повсеместно. В контексте коморбидности при ОА существует несколько противоречивых концепций. Одна поддерживает роль хронического воспаления, длительного болевого синдрома и ограничения физической активности в качестве дополнительных факторов риска развития ССЗ [9, 10]. Другая концепция рассматривает сердечно-сосудистые (ССЗ) в качестве фактора, определяющего течение и темпы прогрессирования ОА [12].

Действительно, как показали исследования ОА ассоциирован с целым рядом феноменов, включая эндотелиальную дисфункцию, которая, как известно, лежит в основе развития и прогрессирования большинства ССЗ. В частности у больных ОА с артериальной гипертензией обнаруживается увеличение артериальной жесткости уже в течение

5 лет от дебюта ОА [1, 3]. С другой стороны, доказана роль эндотелина-1, эндотелиальных клеток и целого ряда вазоконстрикторных субстанций в патогенезе ОА [14]. Считается, что сосудистые реакции вносят существенный вклад в ремоделирование субхондральной кости и, как следствие, ведут к снижению трофики суставного хряща [11].

Общепринято рассматривать ОА в качестве прогрессирующего заболевания, приводящего в конечном итоге к утрате функциональной способности и необходимости полного или частичного эндопротезирования пораженного сустава. Однако, справедливости ради, стоит сказать, что ОА не всегда протекает по описанному сценарию. Нужно признать, что факторы-предикторы развития «позднего» ОА остаются плохо изученными. Можно небезосновательно предположить, что прогрессирование остеоартроза определяют ССЗ, ожирение, метаболические нарушения, которые протекают под знаменем эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярного континуума.

Целью данного исследования были оценка коморбидного статуса больных поздними стадиями ОА, а также определение взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессией заболевания.

Материалы и методы

Материалом для настоящей работы послужили данные обследования 236 больных с достоверным (по кри-

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов

Показатель	Больные ОА (n=236)
Женщины, n (%)	212 (89,8)
Мужчины, n (%)	24 (10,2)
Средний возраст, годы (M±m)	68,24±6,94
Возраст дебюта ОА, годы (M±m)	62,30±7,83
Возраст дебюта ССЗ, годы (M±m)	56,59±5,35
Продолжительность анамнеза ОА, годы (M±m)	5,93±3,47
Продолжительность анамнеза ССЗ, годы (M±m)	11,64±5,36

териям OARSI) диагнозом ОА III–IV стадий по Kellgren, находившихся на амбулаторном наблюдении и лечении во Владивостокской поликлинике № 3 в период с 2014 по 2016 г. Все больные прошли рентгенологическое исследование и клиническую оценку болезненных суставов. Для уточнения коморбидного статуса собрана клиническая информация о наличии ССЗ.

Наибольшую часть больных составляли женщины 50–80 лет, причем у всех пациентов имели место ассоциированные ССЗ (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), диагноз которых устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций ВНОК. Клиническая характеристика больных ОА представлена в таблице 1.

Кроме того, что у всех пациентов имелись ССЗ, внимание было уделено возрасту их дебюта. Так, у 92 пациентов он произошел раньше 55 летнего возраста (порог установили эмпирически для лиц обоих полов), и у 144 больных после 55 лет. На основании этих данных были выделены две группы больных: 1 — с «ранним» дебютом ССЗ, 2 — с «поздним». Продолжительность анамнеза ССЗ и ОА оценивали от момента клинического дебюта.

Для оценки коморбидности больные ОА были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 45 пациента с «низкой» коморбидностью, у которых наблюдалось изолированное наличие одного ССЗ. В группу с «умеренной» коморбидностью включены 144 больных, имевших сочетание двух и более ССЗ. В этой группе чаще наблюдали сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). В группу с «высокой» коморбидностью включены 24 пациента, принёсших ЭКГ-позитивный инфаркт миокарда. Отдельно выделили группу «метаболического фенотипа» ОА, в которую вошли больные с сахарным диабетом 2 типа — 27 человек.

Большинство пациентов (168 человек) имели III рентгенологическую стадию ОА. Гонартроз наблюдали у 172 пациентов (72,9%), 64 имели поздний коксартроз (27,1%). При этом у всех больных имелся болевой синдром не менее 30 мм по визуально-аналоговой шкале 100 мм.

Критерии исключения: посттравматический ОА, первичные асептические некрозы мыщелков костей, длительная иммобилизация в анамнезе, подагра и другие микрокристаллические артропатии, онкологические заболевания в течение предшествующих пяти лет

Средние количественные значения представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартное отклонение. Достоверность различий в двух группах количественных параметров оценивали с помощью z-критерия Манна-Уитни, в трёх и более — с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса. Непараметрические методы использовали поскольку наблюдаемые величины не соответствовали критериям нормального распределения и равенству дисперсий. Достоверность различий распределения ранговых переменных по критерию χ^2 с поправкой Бонферони и точному тесту Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью r-критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 236 пациентов с «поздними» стадиями ОА, включенных в исследование, имела место коморбидность по сердечнососудистым заболеваниям (рис. 1А). Наиболее часто у пациентов с коморбидным статусом на поздних стадиях ОА отмечалось сочетание двух ССЗ ($p < 0,001$). При этом «низкая», «высокая» коморбидности и метаболический фенотип встречались с одинаковой частотой ($p > 0,05$). В 59,3% наблюдали сочетание гипертонической болезни и ИБС ($p < 0,001$, рис. 1Б). Перенесенный ранее инфаркт миокарда наблюдали у 8,5% пациентов, что статистически значимо не отличалось от распространённости изолированных форм ССЗ и сахарного диабета второго типа ($p > 0,05$).

Как показано на рисунке 2, у больных ОА на поздних стадиях наблюдали в 60% случаев ранний дебют ССЗ ($p < 0,001$). Однако в группе пациентов с «умеренной» коморбидностью имела место противоположная тенденция — 77% больных имели дебют ССЗ в более старшем

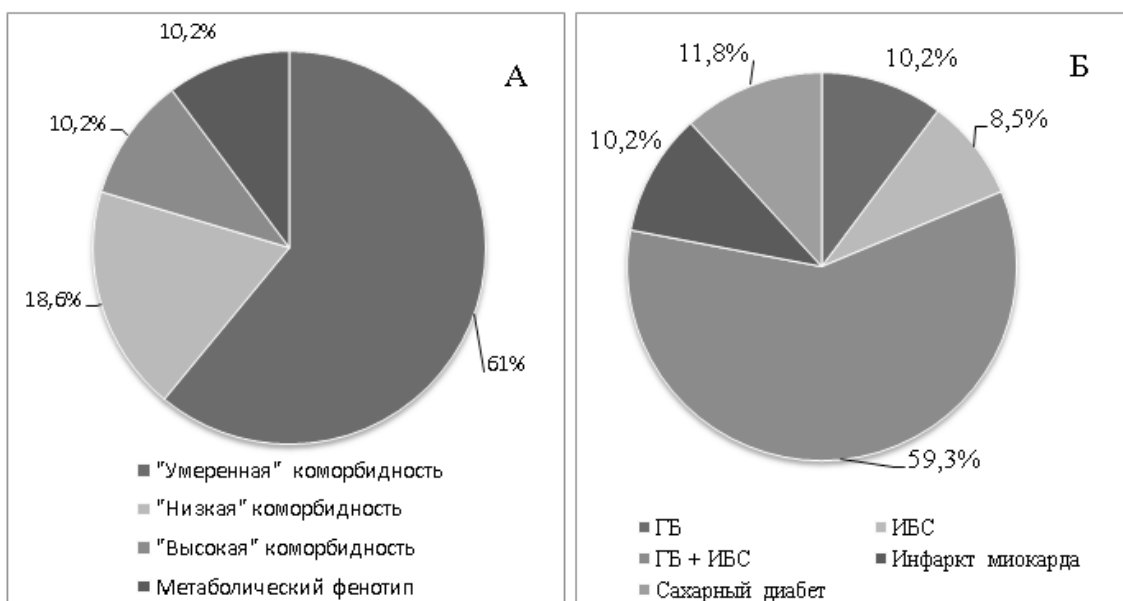


Рис. 1. Распространённость коморбидных состояний (А) и сердечно-сосудистых заболеваний (Б) у больных поздними рентгенологическими стадиями ОА.

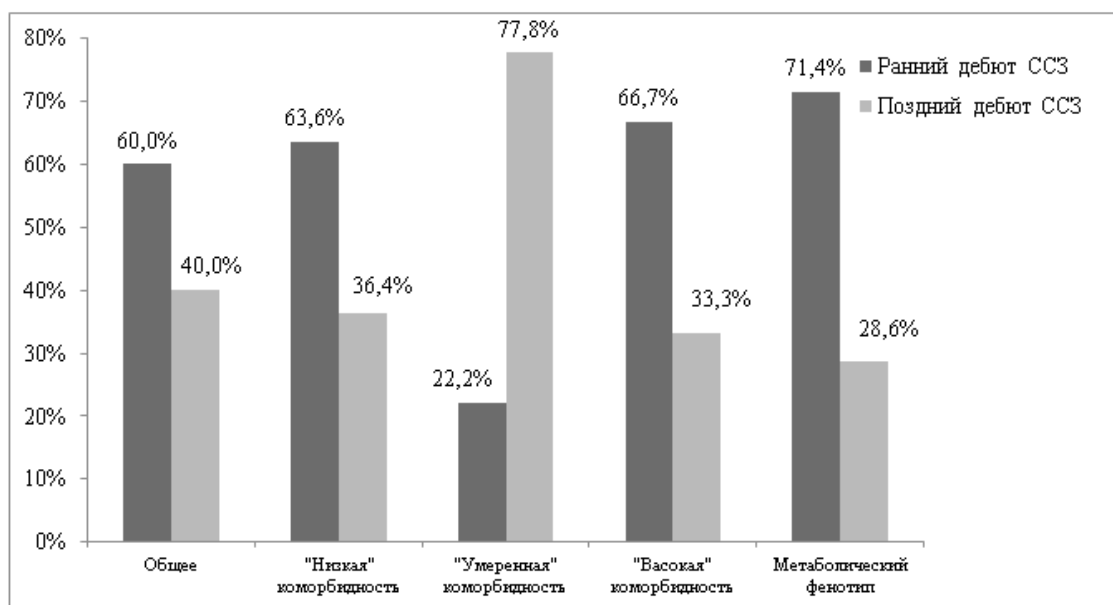


Рис. 2. Дебют ССЗ у больных ОА с разными проявлениями коморбидности.

возрасте ($p < 0,001$). Наибольшее число больных с ранним дебютом наблюдалось в группе больных с метаболическим фенотипом ($p = 0,01$).

Больные ОА с сочетанием двух ССЗ были статистически значимо старше пациентов из других групп ($N = 11,58$, $p = 0,009$; табл. 2), однако пациенты с ранним дебютом ССЗ статистически значимо в более молодом возрасте имели «поздний» ОА ($z = -3,77$, $p < 0,001$). Высокие стадии остеоартроза наблюдались раньше при развитии ССЗ

до 55 лет у пациентов с «низкой» ($z = -2,27$, $p = 0,02$), «высокой» ($z = -2,72$, $p = 0,007$) коморбидностями и метаболическим фенотипом ($z = -1,97$, $p = 0,04$).

Возраст клинического дебюта ОА был статистически значимо ниже у больных с ранним дебютом ССЗ. Так в группе с «низкой» коморбидностью ОА дебютировал раньше на 9 лет у пациентов с развитием ССЗ до 55 лет ($z = -2,15$, $p = 0,03$). У больных с «умеренной» коморбидностью на 11 лет раньше ($z = -3,58$, $p = 0,0003$). В группе лиц,

Таблица 2. Характеристика пациентов с ОА в условиях коморбидности в зависимости от возраста дебюта сердечно-сосудистой патологии

Параметр	«Низкая» коморбидность (n=45)			«Умеренная» коморбидность (n=144)			«Высокая» коморбидность (n=24)			Метаболическая фенотип (n=27)		
	Общее	До 55 лет	После 55 лет	Общее	До 55 лет	После 55 лет	Общее	До 55 лет	После 55 лет	Общее	До 55 лет	После 55 лет
Возраст, годы (M±m)	63,54±5,18	61,29±4,31	67,5±4,43‡	70,67±6,01□	62,87±5,91	72,89±3,82‡	66,17±8,45	61,50±5,51	75,5±2,12‡	64,14±7,43	61,40±5,03	71,00±4,95‡
Возраст дебюта ОА, годы (M±m)	57,45±6,62	54,14±4,45‡	63,25±6,02	64,44±7,01	55,75±7,54‡	66,93±4,49	62,33±8,11	57,75±4,66‡	71,50±3,53	58,29±9,59	54,20±6,61‡	68,50±9,19
Длительность ОА, годы (M±m)	6,09±3,62	7,14±4,09	4,25±1,71	6,22±3,28	7,12±4,19	5,96±3,01	3,83±2,86 □	3,75±3,59	4,00±1,41	5,86±4,49	7,20±4,71	2,50±0,71 ‡
Длительность ССЗ, годы (M±m)	10,81±7,61	14,00±7,85	5,25±2,21	11,94±4,45	10,68±3,31	16,37±5,26	9,00±3,95‡	10,50±4,04	6,00±1,41 ‡	12,86±7,29	15,2±7,34	7,00±1,41 ‡
Длительность ССЗ до дебюта ОА, годы (M±m)	5,09±2,31	6,86±2,61	2,41±1,41	5,72±2,79	9,25±4,83 ‡	4,71±1,81	5,16±2,60	6,75±2,40	2,11±0,09	7,00±3,38	8,00±2,98 ‡	4,45±1,53

‡ внутригрупповые различия статистически значимы при $p < 0,05$;

□ межгрупповые различия статистически значимы при $p < 0,05$.

принёсших инфаркт миокарда и при метаболическом фенотипе ОА клинически манифестировал в среднем через 14 лет (соответственно: $z = -2,72$, $p = 0,007$; $z = -2,26$, $p = 0,02$).

У больных, включённых в исследование, ССЗ дебютировало статистически значимо раньше клинического манифеста ОА ($z = 6,7$, $p < 0,001$). Длительность анамнеза ССЗ была достоверно выше продолжительности клинического ОА ($z = 6,6$, $p < 0,001$). Длительность ОА значимо короче у лиц перенесших инфаркт миокарда ($N = 10,08$, $p = 0,01$). При этом медиана продолжительности анамнеза сердечно-сосудистого заболевания до первых проявлений ОА составила в общем по группе 5 лет, и статистически значимо не различалась в разных группах больных ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что длительность ССЗ до дебюта ОА обратно коррелирует с возрастом развития ССЗ ($r = -0,5$, $p = 0,0001$). У лиц с коморбидностью и ОА возраст дебюта ССЗ прямо коррелировал с возрастом дебюта ОА ($r = 0,9$, $p = 0,0002$) и обратно с длительностью ОА ($r = 0,9$, $p = 0,0002$).

Следует отметить, что у всех пациентов с «поздними» стадиями остеоартроза отмечалась сердечно-сосудистая коморбидность. В этом плане, безусловно, нужно учитывать вклад возраста, метаболического статуса, наличия атеросклероза, которые играют существенную роль в формировании ремоделирования сосудистой стенки [2, 8]. При этом важное значение имеет формирование сердечно-сосудистого континуума [5], который,

очевидно, определяет ремоделирование субхондральной кости при ОА. Это утверждение подтверждается в нашем исследовании наличием у 61% пациентов двух и более ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Часть пациентов, у которых развивался терминальный остеоартроз, имели ССЗ в возрасте до 55 лет. Ранняя реализация сосудистого ремоделирования приводит к стремительному изменению органов-мишеней. Можно предположить, что субхондральная кость и суставной хрящ представляют собой «типовую модель» реализации эндотелиальной дисфункции и органного поражения в рамках ССЗ. Это предположение подтверждается доказанной ролью эндотелина-1, брадикинина и некоторых других участников сосудистого ремоделирования и гипертонии в формировании ремоделирования субхондральных отделов кости при ОА [11, 14].

Парадоксальным кажется, что пациенты с «умеренной» коморбидностью имели «поздний» ОА в более старшем возрасте, в отличие от пациентов с одним ССЗ. Вероятно, это обстоятельство определяется интенсивностью коррекции артериальной гипертонии, дислипидемия у этих пациентов. В настоящем исследовании мы не проводили оценку лечения ССЗ, однако, нельзя исключить роль фармакологической терапии коморбидных состояний на темпы развития ОА.

Ещё одним немаловажным доказательством роли ССЗ в развитии и прогрессировании ОА является хро-

нологическая последовательность «ССЗ-ОА», которая наблюдалась у подавляющего большинства больных с поздними стадиями ОА. По-видимому, формирование сосудистых изменений в рамках реализации патогенеза кардиоваскулярного заболевания является фундаментом для развития суставных изменений и клинического манифеста ОА. В настоящем исследовании было установлено, что ОА манифестирует спустя 5 лет от дебюта ССЗ. Как показали работы других авторов, сосудистое ремоделирование продолжает реализовываться уже в рамках сердечнососудистой коморбидности ОА, приводя к увеличению артериальной жесткости [1].

Сердечнососудистые события в значительной степени ускоряют течение ОА, приводя к поздним рентгенологическим стадиям. В настоящей работе показано, что у лиц перенесших инфаркт миокарда значимо сокращается анамнез ОА. Однако справедливо упомянуть тот факт, что мы опирались на клинические проявления в дебюте ОА. В то время как пациенты могли иметь рентгенологические проявления ОА до клинического

манифеста. С другой стороны, есть данные о том, что распространённость рентгенологических проявлений ОА в популяции среди лиц старше 45 лет существенно выше клинических [13]. При этом рентгенологические проявления ОА в подавляющем большинстве случаев не коррелируют с клиническими [4].

Выводы. Коморбидность при ОА на поздних стадиях заболевания в 61% случае представлена в виде сочетания двух ССЗ. Наиболее часто наблюдаются сочетание широко распространённых в популяции гипертонической болезни и хронических форм ИБС. Ранний дебют ССЗ возможно ассоциирован с более агрессивным прогрессированием ОА, приводя к поздним рентгенологическим стадиям. Пациенты с умеренной коморбидностью имеют существенно более длительный анамнез ОА, чем у лиц с высоким коморбидным статусом ССЗ, перенесенным инфарктом миокарда и метаболическим фенотипом. ССЗ у пациентов с поздними стадиями ОА дебютируют задолго до клинического манифеста ОА. Тяжелое течение ССЗ значительно укорачивает анамнез промежуточных стадий ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубиков А. И., Кабалык М. А., Корецкая Т. Ю. Микрокрсталлический стресс в патогенезе остеоартроза // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88, № 5. — С. 32–36.
2. Кабалык М. А., Гельцер Б. И., Осипов А. Л., Фадеев М. Ф. Белки теплового шока — участники патогенеза остеоартроза // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. — Т. 97, № 5. — С. 744–749.
3. Кабалык М. А. Текстурные характеристики субхондральной кости и клинико-функциональные проявления остеоартроза коленного сустава // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. — 2016. — № 5. — С. 74–78.
4. Кабалык М. А. Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью // *Вестник современной клинической медицины*. — 2016. — Т. 9, № 4. — С. 27–32.
5. Кабалык М. А. Физические свойства и особенности организации суставного хряща при остеоартрозе // *Дневник казанской медицинской школы*. — 2016. — № 4(14). — С. 40–43.
6. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность // *Consium medicum*. 2005. — Т. 7, № 12. — С. 993–996.
7. Мендель О. И., Наумов А. В., Вёрткин А. Л., Алексеева Л. И., Шамуилова М. М., Лучихина Л. В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи // *Успехи геронтологии*. — 2010. — Т. 23, № 2. — С. 304–313.
8. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Вышинская И. Д. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности патофизиологии и медикаментозного лечения // *Клиническая геронтология*. — 2007. — Т. 13, № 6. — С. 33–44.
9. Светлова М. С., Везикова Н. Н., Ромашина В. В., Собанина Т. С. Оценка содержания С-реактивного белка, интерлейкинов –1 и –6 и рецепторного антагониста интерлейкина –1 в крови больных ранним остеоартром коленных суставов // *Терапевтический архив*. — 2009. — № 6. — С. 52–56.
10. Шнырко О. В., Кабалык М. А., Соловьёва Е. Ф. Характеристика калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеиназы у молодых мужчин с гипертонической болезнью в условиях физической нагрузки // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2016. — № 3–4. — С. 599–601.
11. Babarina A. V., Möllers U., Bittner K., Vischer P., Bruckner P. Role of the subchondral vascular system in endochondral ossification: endothelial cell-derived proteinases derepress late cartilage differentiation in vitro // *Matrix Biol.* — 2001. — V.20, № 3. — P. 205–213.
12. Caporali R., Cimmino M. A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parazzini F., Zaninelli A., Ciocci A., Montecucco C. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2005. — V. 35(1 Suppl. 1). — P. 31–37.
13. Eckstein F., Le Graverand M. P. Plain radiography or magnetic resonance imaging (MRI): Which is better in assessing outcome in clinical trials of disease-modifying osteoarthritis drugs? Summary of a debate held at the World Congress of Osteoarthritis 2014 // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2015. — V.45, № 3. — P. 251–256
14. Wu R., Wang W., Huang G., Mao X., Chen Y., Tang Q., Liao L. Endothelin- 1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by trans- activating the oncostatin M gene promoter via Ets- 1 // *Mol. Med. Rep.* — 2016. V.13, № 4. — P. 3559.