

КЦОЕВА АЛИНА АХСАРБЕКОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРЯЩЕВОГО
ГЛИКОПРОТЕИНА-39 У БОЛЬНЫХ
ОСТЕОАРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С
КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

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

Научный руководитель:

Тотров Игорь Николаевич, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Зборовская Ирина Александровна: доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б.Зборовского», г. Волгоград

Гордеев Иван Геннадьевич: доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» декабря 2019г в 10 часов по адресу: 400131, г.Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, на заседании диссертационного совета Д.208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский медицинский университет» МЗ РФ по адресу:

400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1 и на сайте www.vak.ed.gov.ru

Автореферат размещен на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ:

www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019г

Ученый секретарь диссертационного совета Д.208.008.10

Доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В литературе последних лет достаточно широко освещается понятие коморбидности - одновременного поражения двух или более органов и систем организма (Белоусов Ю. В., 2012).

На протяжении многих лет неизменный научный и практический интерес вызывала связь заболеваний сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата (Yusuf E., 2012; Wang Z. et al, 2015). Наличие общности клинико-лабораторных показателей липидного спектра крови при остеоартрозе (ОА) и ишемической болезни сердца (ИБС) предполагают общность факторов риска их развития, наиболее значимо реализующиеся у больных с ожирением и артериальной гипертонией (Стребкова Е.А., 2015; Кабалык М.А., 2017). С клинической точки зрения, метаболические факторы влияют на тяжесть ОА вне зависимости от возраста и массы тела пациентов (Schett G. et al, 2013). В некоторых источниках показано, что липиды способны депонироваться в суставном хряще (Tsezou et al, 2010). Другие данные свидетельствуют о прямом влиянии дислипидемии на ремоделирование субхондральной кости на начальных этапах ОА (Hashimoto K. et al. 2016). W. De Munter с соавт. высказали предположение, что коррекция дислипидемии способна влиять на прогрессирование ОА [De Munter W. et al, 2016]. Все это затрудняет оценку значения липидного статуса у больных ОА. Таким образом, клинико-патогенетическое значение атеросклероза и дислипидемии при остеоартрите требует дальнейшего изучения.

В настоящее время получены доказательства важной роли воспалительных факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза и ОА, их клинических проявлений. Биологическую реакцию воспаления *in vivo* регулирует система медиаторов, к которой относится семейство цитокинов, включающее большую группу интерлейкинов, фактор некроза опухоли α (TNF- α), хрящевой гликопротеин-39 (ХГП-39), ростовые факторы, интерфероны (Zheng J.L. et al, 2010). Повышенную концентрацию ХГП-39 в циркуляции связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной

перестройки ткани (Kzhyshkowska J.,2007; Letuve S. et al, 2008). Наиболее тщательно была исследована корреляция повышенной концентрации ХГП-39 в циркуляции с различными опухолями и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Michelsen A.E. et al, 2010; Johansen J.S. et al, 2009). Также ХГП-39 был обнаружен как высокоспецифичный белковый продукт хондроцитов хрящевой ткани. На сегодняшний день ХГП-39 является маркером активации хондроцитов и признаком прогрессирующего ОА (Kraus V., 2010). Таким образом, ХГП-39 является весьма перспективным маркером для широкого круга нозологий, что и побудило наш интерес к изучению данного белка у пациентов с транснозологической коморбидностью.

Цель работы

Повышение качества диагностики остеоартрита в сочетании с кардиоваскулярной патологией на основании анализа липидных параметров и маркеров воспаления.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию ХГП-39 в группе обследованных больных (ОА без коморбидности и ОА в сочетании с ИБС, АГ).
2. Выявить взаимосвязь ХГП-39 с клиническими проявлениями ОА у обследованных больных.
3. Проанализировать данные липидного спектра, толщины КИМ ОСА, маркеров воспаления у пациентов с ОА без коморбидности в зависимости от стадии гонартрита и наличия синовита.
4. Проанализировать данные липидного спектра, толщины КИМ ОСА, маркеров воспаления у пациентов с ОА в сочетании с ИБС, АГ в зависимости от стадии АГ.
5. Провести сравнительную характеристику между изучаемыми группами.
6. Выявить общие патогенетические аспекты ОА и атеросклероза, определить корреляционные связи между клиническими проявлениями ОА, липидного спектра, толщиной КИМ ОСА и маркерами воспаления.

Научная новизна

1. В ходе исследования впервые изучены показатели ХГП-39 сыворотки крови у больных ОАКС и ОАКС в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Впервые дана оценка динамике ХГП-39 у больных ОА в зависимости от наличия выраженности воспаления в суставах, рентгенологической стадии гонартроза и степени функциональных нарушений суставов.
2. В результате проведенного исследования получены новые сведения о взаимосвязи клинических особенностей течения ОА с преимущественным поражением коленных суставов и продуктов деградации хрящевой ткани (ХГП-39).
3. Впервые показана ценность ХГП-39 во взаимосвязи с ОА и кардиоваскулярной патологией.

Практическая значимость работы

1. Для лабораторной диагностики ОА предложен метод, основанный на реакции определения ХГП-39, позволяющий использовать его в качестве маркера тяжести течения заболевания.
2. В результате исследования выявлена дисрегуляция липидного гомеостаза у пациентов с ОАКС, ОАКС в сочетании с коморбидностью (ИБС, АГ), что позволит разработать в дальнейшем коррекцию дислипидемии, улучшить прогноз течения данных заболеваний.
3. Использование новых биомаркеров, таких как ХГП-39 может дать значимую прогностическую информацию для рестратификации риска конкретного больного, а также открыть потенциальные мишени для новых терапевтических средств.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ОАКС характеризуется повышением уровня ХГП-39 в крови, уровень которого объективно отражает тяжесть и стадию суставного поражения, а также развитие вторичного воспаления в виде реактивного синовита,

что свидетельствует о возможности использования этого показателя в диагностических целях.

2. У больных ОАКС уровень ХГП-39 зависит от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и ее тяжести. Более выраженное повышение содержания ХГП-39 в крови обнаружено в группе пациентов с гонартрозом, сочетающимся с АГ и ИБС, что говорит о патогенетической связи этого маркера и указанных сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Концентрация ХГП-39 находится в прямой корреляционной зависимости от выраженности клинических и рентгенологических признаков ОАКС, а также от показателей системного воспаления, нарушений липидного профиля и толщины КИМ, что подтверждает патогенетическое и клиническое значение ХГП-39 в развитии коморбидной патологии, а именно, при сочетании ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями.
4. Обнаружение достоверного повышения уровня ХГП-39 в крови пациентов с ОАКС и наличием бессимптомного атеросклероза позволяет обсуждать роль этого белка в оптимизации оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с ОА.

Личный вклад автора. Автором лично проводилось клиническое обследование больных. Самостоятельно проводилось исследование ХГП-39, в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, статистическая обработка материала, написание текста диссертации. Выводы и практические рекомендации сформированы лично автором.

Внедрение в практику

Основные положения исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ревматологического отделения Клинической больницы СОГМА, в работу ревматологических кабинетов поликлиник РСО-Алания, используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Публикации и апробация диссертационной работы

Материалы диссертации доложены на XI, XII конференциях молодых ученых СОГМА (2012,2013г); конференции ревматологов ЮФО и СКФО г. Владикавказ (2012г,2013г); юбилейной конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА г. Владикавказ (2012г); межрегиональной научно-практической конференции «Ревматология: шаг вперед», посвященной памяти основателя ревматологической службы республики З.В. Хетагуровой (2017г); межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 40-летию ревматологической службы РСО-Алания (2019г); 56 межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ (2019г).

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из которых 4 - из списка журналов, рекомендованных ВАК Минобразования и науки Российской Федерации; патент на изобретение №: 2530631 «Способ диагностики тяжести остеоартроза коленного сустава».

Апробация диссертации проведена в ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России на совместном заседании кафедр внутренних болезней №1, №2, №3, №4, №5, центральной научно-исследовательской лаборатории, ревматологического отделения клинической больницы СОГМА.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 121 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 21 рисунками, состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список используемой литературы включает 80 отечественных и 144 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. В обследование включено 140 больных – 85 женщин (60,7%), 55 мужчин (39,9%), в возрасте от 37 до 78 лет находившихся на лечение в ревматологическое отделение Клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 0,98$ лет, длительность болезни $9,3 \pm 2,3$ года. Из них 110 больных ОА в сочетании с ИБС, АГ, 30 пациентов ОА без коморбидности, 30

практически здоровых добровольцев идентичных по полу и возрасту обследованным больным. Диагноз ОА ставился на основании общепринятых диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (Altman R., et.al., 1991). Диагноз ИБС устанавливался больным в соответствие с критериями ВОЗ (1979) и дополнениями Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) (Москва) (1984). Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с рекомендациями «Диагностика и лечения АГ» РМОАГ/ВНОК, IV пересмотр, 2010г.

Информированное добровольное согласие подписано всеми исследуемыми.

Критериями включения больных с суставным синдромом в исследование являлись: интенсивность боли в анализируемом (т. н. целевом) суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс массы тела ≤ 30 кг/м², отсутствие злокачественных новообразований и иных ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, реактивного артрита и др.).

Противопоказаниями для включения больных в исследование являлись: IV рентгенологическая стадия ОАКС по Kellgren, неконтролируемая АГ, застойная сердечная недостаточность, церебральные инсульты, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, наличие вторичного ОА.

У 121 (86,4%) пациентов был выявлен полиостеоартроз, а у 19 (13,6%) - олигоостеоартроз. Узлы Гебердена и/или Бушара имелись у 79 (56,4%) пациентов, а у остальных, т.е. у 61 (43,6%) их не было.

Первая рентгенологическая стадия ОАКС выявлена у 32-22,9% больных, второй рентгенологической стадией заболевания страдали 52-37,1% пациентов, а третьей рентгенологической стадией 56 больных, что составило 40% от общего количества пациентов. По данным УЗИ синовит коленных суставов был выявлен у 82 больных (58,6%), явления синовита не было у 58 пациентов, что составило 41,4% от общего количества исследуемых больных

Главным из клинических проявлений был болевой синдром. Он присутствовал у всех обследованных больных - 140 пациентов-100%. Ограничение объема активных и пассивных движений у 72 - 51,4%, боль при пальпации у 77 пациентов-55% и припухлость суставов у 67 больных - 48%, что и явилось причиной стационарного лечения этих больных.

Всем исследуемым определялся вес, рост, индекс массы тела. Пациентам с ОА определялись клинические параметры гонартроза такие как: ВАШ боли в покое и при ходьбе, индекс Лекена, WOMAC выраженности боли, WOMAC скованности, WOMAC функциональной недостаточности, WOMAC глобальный.

Таблица 1

Клинические параметры ОА в зависимости от его рентгенологической стадии (M±m)

Клинические параметры	I стадия (n=32)	II стадия (n=52)	III стадия (n=56)
Индекс Лекена, баллы	6,41±0,22	7,88±0,20; p=0,0025*	11,69±0,23; p=0,0002*
WOMAC (боль), мм	26,05±0,76	29,63±0,85 p=0,13275	41,42±0,76 p=0,0002*
WOMAC (скованность), мм	9,23±0,32	11,03±0,42 p=0,0605	15,81±0,38 p=0,0002*
WOMAC (функциональная недостаточность), мм	118,86±2,87	120,97±2,54 p=0,31	151,44±1,72 p=0,0003*
WOMAC (глобальный), мм	154,14±3,51	161,53±3,30 p=0,0298*	208,47±2,19 p=0,0004*
Боль в покое по ВАШ, мм	48,95±1,85	52,44±1,04 p=0,1858	65,36±1,13 p=0,0017*
Боль при ходьбе по ВАШ, мм	57,73±1,79	61,25±1,21 p=0,14335	73,17±1,06* p=0,0021

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА n-число обследованных больных.

Исследуемые двух групп были сопоставимы по весу, росту, индексу массы тела, по боли в суставах в покое и при движении, степени функциональной недостаточности по индексам WOMAC.

В нашем исследовании для оценки поражения костно-мышечной системы при ОА, а также выявление динамики заболевания и эффективности терапии мы применяли следующие методы: интенсивность болевого синдрома в суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index) - опросник для самостоятельной оценки больным боли, скованности и функциональной недостаточности суставов; функцию и ригидность обследуемых суставов оценивалась по индексу Лекена.

Также определялись продукт деградации хрящевой ткани (ХГП-39), липидный спектр, СРБ, СОЭ, проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий общей сонной артерии (УЗДГ БЦА ОСА).

Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ Хаскиссона) [Huskisson E.S., 1982; Bellamy K, 1993] используется для оценки интенсивности боли в покое, при движении и при пальпации, а также утренней скованности у больных ОА. Она представляет собой горизонтальную линию длиной 100 мм (0 мм - нет боли, 100мм - максимально выраженная боль), крайние точки которой обозначают противоположные значения оцениваемого показателя. Пациент самостоятельно обозначает вертикальной линией выраженность боли, скованности. Затем измеряется длина от начала крайней точки до вертикальной линии.

Функциональная характеристика пораженных суставов анализировалась при помощи индексов WOMAC и Лекена.

Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index). Анкета WOMAC для больных ОА с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов. Она состоит из 24 вопросов, которые характеризуют выраженность болевого синдрома, скованность и степень

функциональных нарушений суставов. Данный тест больной заполняет самостоятельно, при помощи ВАШ. Далее полученные значения прибавляются.

Альгофункциональный индекс Лекена. Анкета Лекена используется для больных ОА. Она состоит из вопросов, которые поделены на три группы. Первая группа включает вопросы, характеризующие боль или дискомфорт, вторая группа - максимальную дистанцию ходьбы, третья группа - повседневную активность. Вопросы оцениваются в баллах, а затем суммируются.

Кровь для исследования у всех обследованных больных и у лиц контрольной группы брали в одно и то же время утром натощак, в 8³⁰ – 9⁰⁰ часов. Исследование содержания **ХГП-39** в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реактивов фирм БиоХимМак (Москва). Исследование содержания **СРБ** проводили методом иммунотурбидиметрии. Исследование **холестерина(Хс), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов** проводили с помощью ферментативного фотометрического теста. **УЗДГ БЦА** проводилось с помощью ультразвукового аппарата LOGIQ F6. В норме толщина комплекса интим медиа 0,5-0,8 мм.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 10.0». С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде M±m. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна-Уитни. Для статистического установления зависимостей проводили корреляционные исследования по Пирсону, а для оценки статистической значимости различий относительных показателей - χ^2 Пирсона. Коэффициент корреляции

проверялся на статистическую достоверность. При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии при $r < 0,4$ – связь слабая, при $0,6 < r < 0,8$ – средняя степень связи и при r в диапазоне от $0,8$ до $0,95$ – сильная степень связи. С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных и у здоровых добровольцев определялся ХГП-39. У больных ОАКС выявлено достоверное увеличение ХГП-39 в сравнении со здоровыми добровольцами. Данный показатель достоверно увеличивался как в группе ОА в сочетании с ИБС, АГ ($p < 0,001$), так и в группе пациентов с ОА без коморбидности ($p < 0,001$). По мере нарастания степени тяжести ОАКС концентрация ХГП-39 в сыворотке крови достоверно увеличивалась в сравнении со здоровыми добровольцами.

Наиболее высокий уровень ХГП-39 был у пациентов с III стадией гонартроза, сопровождающейся наличием реактивного синовита, в отличие от больных с той же рентгенологической стадией, но без реактивного синовита (табл.2, табл.3)

Таблица 2

Оценка ХГП-39 у пациентов с ОАКС в сочетании с ИБС, АГ в зависимости от стадии заболевания, наличия воспаления в суставе и в группе здоровых добровольцев (M±m)

Показатель	ХГП-39	R- стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	124,01±6,56* (n=110)	65,28±1,99* (n=23)	87,64±1,79* (n=40)	192,22±6,52* (n=47)
Больные с синовитом,	144,58±9,53* (n=66)	71,02±2,10* (n=15)	93,79±2,97* (n=17)	211,28±5,91* (n=34)
Больные без синовита,	95,85±6,03* (n=44)	56,99±1,15* (n=8)	82,86±1,43* (n=23)	148,92±5,09* (n=13)
Здоровые добровольцы	18,83±1,29 (n=30)			

* $p < 0,001$ – по сравнению с показателями здоровых добровольцев;

n – число обследованных

Таким образом, при ОАКС отмечается повышение концентрации ХГП-39 у пациентов, имеющих третью рентгенологическую стадию, в сравнении с группой пациентов с первой и второй рентгенологической стадией, что говорит о наличии дегенеративно-дистрофического процесса и преобладание катаболических процессов. Наиболее высокий уровень ХГП-39 у пациентов с ОАКС ассоциируется с наличием воспалительных явлений в суставах (синовит).

Таблица 3

Оценка ХГП-39 у пациентов с ОАКС в зависимости от стадии заболевания, наличия воспаления в суставе и в группе здоровых добровольцев(М±м)

Показатель	ХГП-39	R- стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	95,85±6,03* (n=30)	56,99±1,15* (n=9)	82,86±1,43* (n=12)	148,92±5,09* (n=9)
Больные с синовитом	106,40±7,77* (n=18)	56,68±4,34* (n=5)	84,56±1,53* (n=7)	157,0±3,49* (n=6)
Больные без синовита	77,77±7,64* (n=12)	57,07±1,16* (n=4)	76,9±1,15* (n=5)	127,22±6,15* (n=3)
Здоровые добровольцы	18,83±1,29 (n=30)			

*p<0,001 – по сравнению с показателями здоровых добровольцев;

n – число обследованных

С целью выявления взаимосвязи между уровнем ХГП-39 и основными клинико-функциональными показателями больных ОА в сочетании с ИБС, АГ проведен корреляционный анализ. Отмечена достоверная корреляционная связь между ХГП-39 и WOMAC выраженности боли ($r=,7676$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC скованности ($r=,7037$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC функциональной недостаточности ($r=,7623$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC глобальный ($r=,8049$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли покоя ($r=,7373$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли при ходьбе ($r=,7118$, $p=,000$). Наиболее интенсивная связь установлена между индексом Лекена и ХГП-39 ($r=,8876$; $p=,000$).

Произведен корреляционный анализ между ХГП-39 и изучаемыми параметрами у пациентов с ОА без коморбидности. Выявлены прямые достоверные корреляционные связи между ХГП-39 и WOMAC выраженности

боли ($r=,8191$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC скованности ($r=,7692$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC функциональной недостаточности ($r=,8293$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC глобальный ($r=,8659$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли покоя ($r=,7897$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли при ходьбе ($r=,8289$, $p=,000$). Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между ХГП-39 и индексом Лекена ($r=,9240$; $p=,000$), а также между ХГП-39 и третьей стадией ОАКС ($r=,9210$; $p=,000$).

В табл. 4 представлены результаты липидного спектра пациентов с ОА в сочетании с ИБС, АГ.

Таблица 4

Оценка липидного спектра у больных ОАКС в сочетании с ИБС, АГ
($M \pm m$)

Показатель	Холестерин (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	КА
I стадия (n=23)	5,03±0,10	3,43±0,03	1,26±0,01	1,71±0,17	2,94±0,10
I стадия с синовитом (n=15)	5,35±0,06	3,50±0,00	1,24±0,02	2,26±0,06	3,23±0,08
I стадия без синовита (n=8)	4,57±0,10	3,32±0,05	1,28±0,01	0,92±0,19	2,53±0,10
II стадия (n=40)	5,34±0,07 $p=0,0026^*$	3,55±0,01 $p=0,0000^*$	1,24±0,01 $p=0,0871$	12,32±0,05 $p=0,0013^*$	3,22±0,12 $p=0,0732$
II стадия с синовитом (n=17)	5,64±0,07 $p=0,0049^*$	3,59±0,01 $p<0,0001^*$	1,21±0,01 $p=0,0886$	2,49±0,03 $p=0,0025^*$	3,65±0,06 $p=0,0002^*$
II стадия без синовита (n=23)	5,10±0,08 $p=0,0003^*$	3,52±0,01 $p=0,0000^*$	1,26±0,01 $p=0,0856$	2,19±0,07 $p=0,0000^*$	2,89±0,16 $p=0,1461$
III стадия (n=47)	6,61±0,08 $p<0,0001^*$	3,84±0,03 $p<0,0001^*$	1,20±0,01 $p=0,0043^*$	2,66±0,03 $p<0,0001^*$	4,51±0,08 $p<0,0001^*$
III стадия с синовитом (n=34)	6,80±0,07 $p=0,0000^*$	3,92±0,04 $p=0,0000^*$	1,20±0,01 $p=0,0081^*$	2,75±0,03 $p<0,0001^*$	4,70±0,07 $p<0,0001^*$
III стадия без синовита (n=13)	6,19±0,13 $p<0,0001^*$	3,66±0,03 $p<0,0001^*$	1,21±0,01 $p=0,0005^*$	2,44±0,04 $p<0,0001^*$	4,09±0,11 $p<0,0001^*$

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА;
n – число обследованных больных

В табл. 5 представлены результаты липидного спектра пациентов с ОА без коморбидности.

Таблица 5

Оценка липидного спектра у больных ОА коленных суставов без коморбидности (M±m)

Показатель	Холестерин (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	КА
I стадия (n=9)	5,34±0,14	3,37±0,25	1,27±0,02	1,31±0,12	3,19±0,12
I стадия с синовитом (n=5)	5,48±0,07	3,58±0,04	1,28±0,01	1,34±0,02	3,32±0,06
I стадия без синовита (n=4)	5,20±0,21	3,15±0,45	1,27±0,02	1,27±0,17	3,07±0,18
II стадия (n=12)	5,56±0,11 p=0,4417	3,72±0,13 p=0,4775	1,21±0,02 p=0,0804	1,79±0,12 p=0,17725	3,60±0,07 p=0,0732
II стадия с синовитом (n=7)	5,70±0,10 p=0,1386	3,65±0,16 p=0,7452	1,24±0,02 p=0,1580	1,87±0,14 p=0,0111*	3,60±0,06 p=0,0078*
II стадия без синовита (n=5)	5,09±0,22 p=0,07449	3,98±0,10 p=0,2128	1,11±0,04 p=0,0029	1,53±0,28 p=0,3323	3,60±0,29 p=0,1368
III стадия (n=9)	6,55±0,12 p=0,0159*	4,18±0,28 p=0,1711	1,18±0,03 p=0,3736	2,36±0,14 p=0,0027*	4,60±0,21 p=0,0148*
III стадия с синовитом (n=6)	6,72±0,10 p<0,0001*	4,02±0,06 p<0,0001*	1,15±0,03 p=0,0030*	2,35±0,20 p=0,0002*	4,89±0,20 p=0,0000*
III стадия без синовита (n=3)	5,09±0,22 p=0,0317*	4,62±0,06 p=0,0737	1,26±0,01 p=0,7441	2,38±0,16 p=0,0052*	3,83±0,08 p=0,0295*

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА
n – число обследованных больных

В таблице 6 представлены результаты измерения толщины КИМ ОА справа и слева у больных ОА в сочетании с ИБС, АГ.

Таблица 6

Оценка толщины КИМ ОСА у больных ОАКС в сочетании с ИБС, АГ (M±m)

Показатель	КИМ справа ОСА (мм)	КИМ слева ОСА (мм)
I стадия (n=23)	0,7±0,03	0,75±0,03
I стадия с синовитом (n=15)	0,71±0,03	0,76±0,03
I стадия без синовита (n=8)	0,68±0,04	0,73±0,04
II стадия (n=40)	0,81±0,03 p=0,0123*	0,87±0,03 p=0,0067*
II стадия с синовитом (n=17)	0,86±0,04 p=0,0063*	0,93±0,04 p=0,0024*
II стадия без синовита (n=23)	0,77±0,03 p=0,0844	0,82±0,03 p=0,0844
III стадия (n=47)	1,06±0,03 p=0,0001*	1,13±0,03 p=0,0001*
III стадия с синовитом (n=34)	1,11±0,04 p=0,0001*	1,2±0,04 p=0,0001*
III стадия без синовита (n=13)	0,94±0,02 p=0,00002*	0,98±0,03 p=0,0001*

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА
n – число обследованных больных

Толщина КИМ ОСА справа и слева у пациентов основной группы достоверно увеличивалась в зависимости от стадии гонартрита. Наиболее высокие показатели были отмечены у пациентов с третьей стадией ОА, что лишний раз подтверждает клинико-патогенетические связи ОА и атеросклероза (табл.6).

В таблице 7 представлены результаты измерения толщины КИМ ОСА справа и слева у больных ОА без коморбидности.

Таблица 7

**Оценка толщины КИМ ОСА у больных ОАКС без коморбидности
(M±m)**

Показатель	КИМ справа ОСА (мм)	КИМ слева ОСА (мм)
I стадия (n=9)	0,61±0,03	0,67±0,03
I стадия с синовитом (n=5)	0,65±0,05	0,7±0,10
I стадия без синовита (n=4)	0,60±0,04	0,66±0,04
II стадия (n=12)	0,77±0,01 p=0,000036*	0,83±0,02 p=0,0002*
II стадия с синовитом (n=7)	0,77±0,02 p=0,044135*	0,82±0,02 p=0,2604
II стадия без синовита (n=5)	0,78±0,03 p=0,006982*	0,85±0,03 p=0,0052*
III стадия (n=9)	0,89±0,02 p=0,0001*	0,95±0,02 p=0,0001*
III стадия с синовитом (n=6)	0,90±0,02 p=0,0024*	0,96±0,02 p=0,0381*
III стадия без синовита (n=3)	0,87±0,03 p=0,001*	0,9±0,01 p=0,0006*

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА

n – число обследованных больных

Толщина КИМ ОСА справа и слева у пациентов ОА без коморбидности достоверно увеличивалась в зависимости от стадии гонартроза. Наиболее высокие показатели были отмечены также у пациентов с третьей стадией ОА (табл.7).

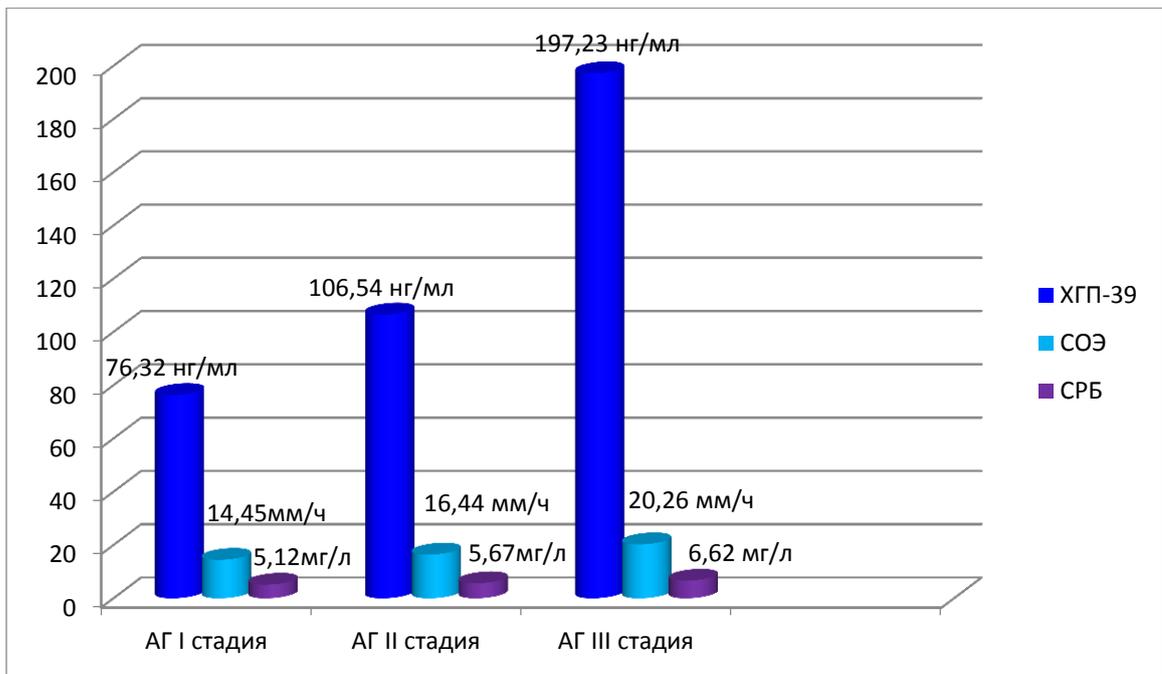


Рисунок №1. Уровни ХГП-39, СОЭ, СРБ у пациентов с ОА в сочетании с ИБС, АГ в зависимости от стадии АГ

ХГП-39, СОЭ, СРБ достоверно увеличивались в зависимости от стадии АГ. Наиболее высокие показатели были отмечены у пациентов с III стадией АГ ($p < 0,001$).

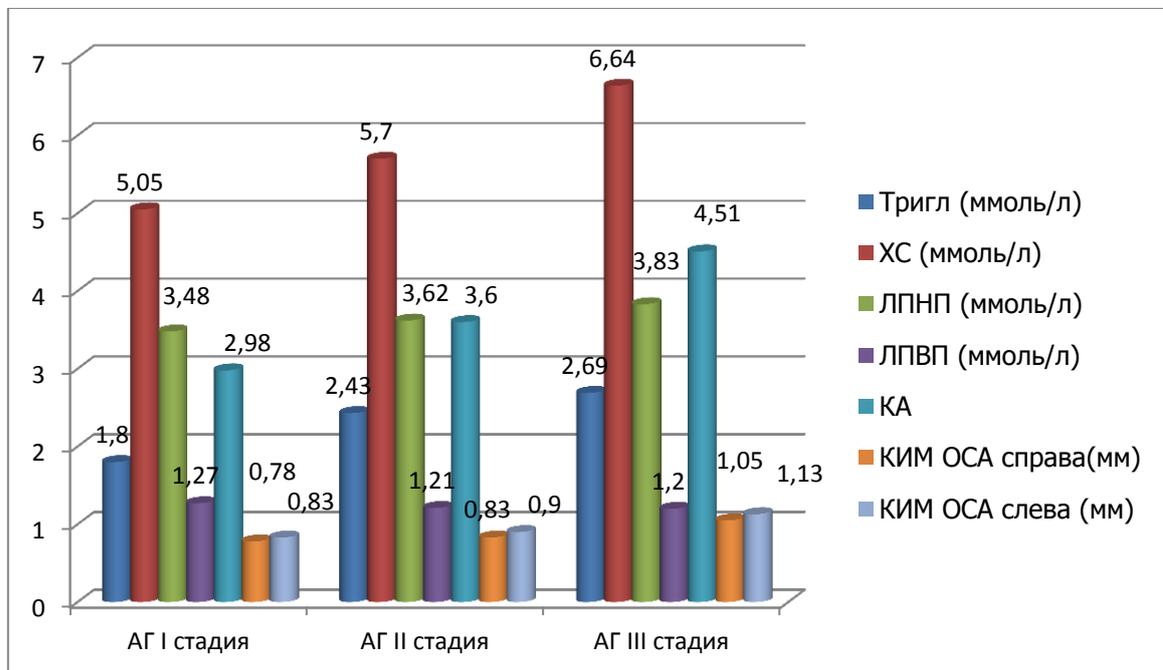


Рисунок №2. Уровни липидного спектра, толщины КИМ ОСА у пациентов с ОА в сочетании с ИБС, АГ в зависимости от стадии АГ

Как видно, из рисунка №2 все показатели липидного профиля, толщины КИМ ОСА достоверно увеличивались в зависимости от стадии АГ. Наиболее высокие показатели были отмечены у больных, страдающих третьей стадией АГ. Лишь у больных со второй стадией АГ толщина КИМ ОСА справа ($p=0,243$), слева ($p=0,104$) не имело достоверности.

Для выявления взаимосвязи между содержанием ХГП-39 и лабораторными показателями у больных ОА без коморбидности произведен корреляционный анализ. Выявлено, что с изменением лабораторных показателей, таких как СРБ, СОЭ, ХС, КА изменялось и значение ХГП-39. Отмечена достоверная корреляционная связь между ХГП-39 и СРБ ($r=,8622$, $p=,000$), ХГП-39 и СОЭ ($r=,7375$, $p=,000$), ХГП-39 и холестерином ($r=,7827$, $p=,000$), ХГП-39 и КА ($r=,8356$, $p=,000$), толщиной КИМ справа ОСА ($r=,8024$, $p=,000$), толщиной КИМ слева ОСА ($r=,7822$, $p=,000$). При увеличении данных показателей, увеличивалась концентрация ХГП-39 в сыворотке крови, что свидетельствует о прямой корреляционной зависимости.

Для выявления взаимосвязи между уровнями ХГП-39 с другими изученными показателями у больных ОА в сочетании с ИБС, АГ произведен был корреляционный анализ. Отмечена достоверная корреляционная связь содержания ХГП-39 с уровнями СРБ ($r=,8949$, $p=,000$), СОЭ ($r=,6925$, $p=,000$), ХС ($r=,8970$, $p=,000$) и КА ($r=,8269$, $p=,000$), толщиной КИМ справа ОСА ($r=,6974$, $p=,000$), толщиной КИМ слева ОСА ($r=,7122$, $p=,000$). При увеличении данных показателей, увеличивалась и концентрация ХГП-39 в сыворотке крови, что свидетельствует о прямой корреляционной зависимости.

Произведен сравнительный анализ между основной группой и группой ОА без коморбидности. У пациентов основной группы симптоматика гонартрита более выражена, а также показатели ХГП-39, СРБ, КА, КИМ справа и слева достоверно выше в сравнении с пациентами ОА без коморбидности, что говорит о клинико-патогенетических связях остеоартрита и атеросклероза (табл.8).

**Болевой синдром, показатели воспаления, липидного спектра у
обследованных больных (M±m)**

Показатель	ОА с коморбидностью (основная группа)	ОА без коморбидности (контрольная группа)	p
ВАШ боли покоя(мм)	56,76±1,05 (n=110)	51,045±1,18 (n=30)	p=0,0004
Ваш боли при ходьбе(мм)	65,16±1,02 (n=110)	59,5±1,09 (n=30)	p=0,0002
Индекс WOMAC(мм)	178,50±3,10 (n=110)	163,29±4,00 (n=30)	p=0,003
Индекс Лекена (баллы)	9,04±0,27 (n=110)	7,9±0,3 (n=30)	p=0,005
СОЭ(мм/ч)	16,94±0,41 (n=110)	17,46±0,47 (n=30)	p=0,4
СРБ (мг/л)	5,78±0,09 (n=110)	5,4±0,07 (n=30)	p=0,0011
ХГП-39 (нг/мл)	124,01±6,56 (n=110)	90,7±5,57 (n=30)	p=0,0002
КА	3,67±0,09 (n=110)	3,15±0,13 (n=30)	p=0,0013
КИМ ОСА справа (мм)	0,88±0,02 (n=110)	0,77±0,02 (n=30)	p=0,0001
КИМ ОСА слева (мм)	0,94±0,02 (n=110)	0,82±0,02 (n=30)	p=0,0001

n – число обследованных больных

Таким образом, выявлена связь ХГП-39 с воспалением, стадией ОА, показателями липидного спектра, что может говорить о том, что этот белок играет важную роль в развитии и течении как ОА, так и ИБС, АГ.

Высокое содержание ХГП-39 можно трактовать как маркер воспаления, а также как показатель деструкции хрящевой ткани.

Коморбидность, изученная в работе – результат сложившегося «порочного круга», в котором преобладание провоспалительных агентов приводит к прогрессированию как атеросклероза, так и ОА.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОАКС обнаружено достоверное повышение уровня ХГП-39 в крови по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, что свидетельствует об участии этого фактора в патогенезе ОА и открывает новые возможности для лабораторной диагностики этого заболевания.
2. Концентрация ХГП-39 находится в прямой зависимости от выраженности болевого синдрома и функциональных нарушений при ОАКС. Указанная закономерность позволяет использовать данный маркер для оценки тяжести суставного поражения.
3. Наиболее высокие показатели уровня ХГП-39 в крови обнаружены у пациентов с ОАКС третьей рентгенологической стадии и реактивным синовитом. Наличие активного синовита сопровождалось существенным повышением содержания ХГП-39, что подтверждает его роль в развитии вторичного воспаления при гонартрозе.
4. У пациентов с ОАКС и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (АГ, ИБС) обнаружено более значительное повышение содержания ХГП-39 по сравнению с группой пациентов с ОАКС без коморбидной патологии, что говорит об участии этого биологического агента в патогенезе указанных сердечно-сосудистых заболеваний.
5. Установлена прямая корреляция между уровнем сывороточного ХГП-39 с одной стороны и показателями системного воспаления (СРБ, СОЭ), а также факторами сердечно-сосудистого риска: параметрами липидного спектра, толщиной КИМ ОСА - с другой стороны в группе пациентов с гонартрозом и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.
6. Выявлена зависимость уровня ХГП-39 у коморбидных пациентов с ОАКС и сопутствующей АГ от стадии АГ. Наиболее выраженные сдвиги имели место при АГ второй, третьей стадии с поражением органов-мишеней, в связи с чем ХГП-39 может рассматриваться как маркер органических поражений при АГ.

7. У пациентов с ОАКС и сопутствующим бессимптомным атеросклерозом обнаружено существенное повышение уровня ХГП-39 в крови, при этом выявлена достоверная корреляция между этим состоянием и коэффициентом атерогенности, а также толщиной КИМ ОАС, что позволяет рассматривать ХГП-39 как дополнительный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза при ОА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение ХГП-39 в сыворотке крови может быть использовано в клинической практике в качестве маркера суставного поражения при ОАКС.
2. Высокий уровень ХГП-39 в сыворотке крови характерен для поздних стадий гонартроза и его осложнения в виде реактивного синовита и функциональных расстройств, что позволяет рекомендовать этот показатель для объективизации тяжести заболевания и наличия осложнений при ОА.
3. В связи с тем, что уровень ХГП-39 отражает наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: АГ и ИБС у пациентов с ОАКС, определение этого маркера может быть рекомендовано в комплексной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидного больного.
4. Обнаружение высокого уровня ХГП-39 в крови пациентов с ОАКС и сопутствующим бессимптомным атеросклерозом позволяет рекомендовать указанный маркер как дополнительный фактор в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с ОА.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кцоева, А.А. Роль биохимических маркеров синовия и хряща у больных остеоартрозом / А.А. Кцоева, Т.М. Гатагонова // *Материалы XI научной конференции «Молодые ученые – медицине»*. - Владикавказ, 2012. - С.84-86.
2. Гатагонова, Т.М. Витамин С и функция хондроцитов у больных остеоартрозом / Т.М. Гатагонова, А.А. Кцоева // *Материалы научно-практической конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА «Актуальные вопросы современной медицины»*. -Владикавказ, 2012. - С.33-34.
3. Кцоева, А.А. Связь хрящевого гликопротеина с клиническими параметрами остеоартроза коленного сустава / А.А. Кцоева, Т.М. Гатагонова, С.А. Кцоева // *«VI Съезд ревматологов России»*. -Москва, 2013. - С.85.
4. Кцоева, А.А. Комплексное лечение больных остеоартрозом / А. А. Кцоева, Т.М. Гатагонова // *Материалы XII научной конференции «Молодые ученые - медицине»*. -Владикавказ, 2013. -С.171-176.
5. Кцоева, А.А., Гатагонова, Т.М. Биохимический маркер и обеспеченность витамина С у больных остеоартрозом коленного сустава / А.А. Кцоева, Т.М. Гатагонова // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2013. - №1(136). - С.113-116.
6. Кцоева А.А., Гатагонова Т.М., Кцоева С.А. «Комбинированное лечение больных остеоартрозом коленного сустава с использованием витамина С» // **Кубанский научный медицинский вестник**. - 2013. - №5(140). - С.121-124.
7. Гатагонова, Т.М., Кцоева, А.А., Кцоева, С.А. Роль хрящевого гликопротеина в диагностике остеоартроза коленного сустава / Т.М. Гатагонова, А.А. Кцоева, С.А. Кцоева // **Владикавказский медико-биологический вестник**. - 2013. -Т.XVI, вып.24-25. -С.60-63.
8. Кцоева, А.А., Гатагонова, Т.М., Кцоева, С.А., Хутиева, Л.М,

Брциева З.С. / Применение комплексного лечения с использованием витамина С при гонартрозе // Молодые ученые – медицине. – Владикавказ, 2014г. - С. 194-196.

9. **Патент на изобретение №: 2530631** «Способ диагностики тяжести остеоартроза коленного сустава» /Гатагонова Т.М., Кцоева С.А., Кцоева А.А., //, 2014г.

10. Кцоева, А.А. /Роль хрящевого гликопротеина-39 у больных остеоартрозом коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и дислипидемией// **Терапия.** -2018г -С. 72-77.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ - визуально - аналоговая школа

ХГП-39-хрящевой гликопротеин-39

ОА - остеоартрит

ИБС-ишемическая болезнь сердца

АГ-артериальная гипертензия

УЗДГ БЦА ОСА – ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий общей сонной артерии.