

ОСТЕОАРТРИТ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ

А. С. ФАТЕНКО, Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Вторичные воспалительные процессы, прежде всего синовит, сопровождают течение остеоартрита, играют значительную роль в формировании как клинических проявлений болезни, так и дальнейшей деструкции суставных структур. У больного с остеоартритом в возрасте старше 50 лет одновременно сосуществует более 5 болезней и практически не встречаются лица, не имеющие сопутствующих соматических заболеваний. Атеросклероз относят к воспалительным заболеваниям, при которых воспаление связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией. Установлено, что одним из основных элементов атеротромбоза является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Общие факторы риска для первичного остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний: возраст, избыточный вес, наследственность, метаболические нарушения (повышенный уровень холестерина, толерантность к глюкозе, сахарный диабет).

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, цитокины, с-реактивный протеин, метаболические нарушения.

Остеоартрит (ОА) определяют как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. Вторичные воспалительные процессы, прежде всего синовит, сопровождают течение ОА, играют значительную роль в формировании как клинических проявлений болезни, так и дальнейшей деструкции суставных структур [1,2].

ОА — самое частое заболевание суставов, которым страдает более 10% населения земного шара [1–3]; 81 млн больных ОА зарегистрирован в пяти развитых странах (Германия, Италия, Франция, Великобритания, Испания) и более 380 млн — в России, Бразилии, Индии и Китае [4]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось почти 2,5 раза [5]. Каждый год диагноз впервые устанавливается более чем у 600 тыс. пациентов, но и эти данные не отражают истинной распространенности заболевания, поскольку не все пациенты обращаются за помощью в лечебные учреждения. В недавно проведенном эпидемиологическом исследовании было показано, что в России ОА коленных и (или) тазобедренных суставов страдает 13% населения старше 18 лет [6].

Распространенность ОА коленных суставов, как и другой локализации, различается в зависимости от изучаемой популяции и эпидемиологического метода. Так, заболеваемость ОА коленных суставов, по данным ряда эпидемиологических исследований, колеблется от 2,0 до 42,4% при использовании для диагностики только клинических критериев, от 16,3 до 33,0% — рентгенологических критериев и от 1,5 до 15,9% — комбинации клинических и рентгенологических критериев. Кроме того, частота ОА коленных суставов нарастает с увеличением возраста больных (данная тенденция характерна для пациентов до 80 лет) и выше у лиц женского пола [7]. ОА тазобедренных суставов диагностируется значительно реже, чем ОА коленных суставов и суставов кистей. Причем многие исследователи не находят значимых гендерных различий в частоте ОА, однако в некоторых работах продемонстрировано, что распространенность рентгенологического ОА тазобедренных суставов выше у мужчин, чем у женщин [8]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ОА суставов кистей варьируется от 2,0 до 16,3%. При использовании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) ОА чаще выявляется у женщин и имеет возрастную зависимость. Отмечается явное несоответствие между рентгенологическими и симптоматическими

признаками ОА. Так, по данным Фремингемского исследования [9], у пациентов старше 70 лет рентгенологический ОА наблюдается более чем в 90% случаев, а симптоматический — значительно реже.

Синовит при ОА усиливает деструкцию суставных структур. Активизирующиеся при синовите интерлейкины, фактор некроза опухоли α , колониестимулирующие факторы, субстанция Р, простагландины, активаторы плазминогена и плазмина, металлопротеиназы, катепсины, супероксидные радикалы и другие медиаторы воспаления пагубно, деструктивно влияют на различные суставные структуры, прежде всего, на гиалиновый хрящ, усиливая в них катаболические разрушительные процессы [3,4]. Главная трагедия синовита при ОА состоит в его деструктивном действии на хрящ за счет активации литических ферментов на фоне активации фагоцитарных, воспалительных, иммунных и ферментно-клеточных реакций, которые усиливают катаболические процессы в структурах сустава.

Обострение ОА характеризуется вторичным синовитом сустава, при котором усиливаются боль, припухлость суставов из-за скопления в его полости воспалительной жидкости, ухудшения подвижности в нем. Воспалительная, утолщенная синовиальная оболочка, выстилающая полость суставной капсулы при синовите.

Синовит при ОА характеризуется повышенным образованием провоспалительных цитокинов, простагландинов, фактора некроза опухоли α , лизосомальных ферментов, металлопротеаз и других ферментов, которые не только поддерживают воспаление в суставе, но и усиливают катаболические процессы в хрящевой и субхондральной ткани. При этом пункция сустава с эвакуацией синовиальной жидкости и последующим введением глюкокортикоидов (ГК) при ОА дает непродолжительный положительный эффект.

Синовит побуждает врача (и больного) к проведению противовоспалительного лечения, которое является основным при ОА, несмотря на активное внедрение хондропротективной терапии. Противовоспалительная терапия при ОА не только снимает тягостный симптом суставной боли, но и устраняет другие симптомы воспаления: припухлость, гипертермию сустава, улучшает его функцию. Противовоспалительная терапия при ОА заключается в ингибции провоспалительных цитокинов и уменьшении в результате этого катаболических процессов в суставных структурах [5]. Это обуславливает лечение синовита и хронического болевого синдрома препаратами, подавляющими воспаление, прежде

всего, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

У больного с ОА в возрасте старше 50 лет одновременно сосуществует более 5 болезней и практически не встречаются лица с ОА, не имеющие сопутствующих соматических заболеваний [10]. Установлено, что ОА относится к болезням с высокой коморбидностью [10–12]. Под коморбидностью (полиморбидностью, мультиморбидностью) принято подразумевать наличие двух и/или более синдромов или заболеваний у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Коморбидность — достаточно частое состояние в общей популяции (30%), однако изучение этой проблемы показало, что ревматические болезни в структуре коморбидности — не простое дополнение к другим заболеваниям [13]. Е. Loza et al., 2009, проведя анализ данных 2192 рандомизированно выбранных пациентов (всего изучено 972 545 человек населения Испании) с использованием короткой формы обзора здоровья (SF-12) и опросника качества жизни (HRQoL) установили, что у пациентов с коморбидностью, включающей ревматические болезни, отмечаются худшие показатели качества жизни и дневной функции, чем у пациентов без ревматических заболеваний.

По имеющимся данным, ОА наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): атеросклерозом, ишемической болезнью сердца — ИБС, ожирением, сахарным диабетом (СД), хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями ЖКТ. ССЗ наблюдаются у более, чем у 50% пациентов с ОА. Анализ публикаций в Medline с 1966 по 2004 г. показал, что сочетание ОА с АГ встречается у 48–65% пациентов с ОА в популяции и у более 65% пациентов с ОА в возрасте старше 80 лет, нуждающихся в артропластике коленных суставов.

Общие факторы риска для первичного ОА и ССЗ: возраст, избыточный вес, наследственность, метаболические нарушения (повышенный уровень холестерина, толерантность к глюкозе, сахарный диабет).

Установлено, что при ожирении постепенно снижаются биологические эффекты инсулина и формируется инсулинорезистентность (ИР), запуская «цепную реакцию» метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к возникновению СД 2 типа [14]. Метаболические изменения способствуют атерогенезу, формированию АГ и уве-

личению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15]. Согласно данным эпидемиологических исследований, сердечно-сосудистые катастрофы наиболее существенно влияют на уровень смертности у больных ОА [16].

При анализе коморбидности у больных ОА доминировали сердечно-сосудистая патология (АГ, ИБС) и метаболические нарушения (ожирение, СД-2 типа). Сочетание этих нозологий у больных с ОА свидетельствует о развитии у них метаболического синдрома (МС), который согласно современным представлениям, является совокупностью ассоциированных с инсулинорезистентностью метаболических нарушений. Они имеют общие патофизиологические механизмы и признаны кластером факторов риска (ФР) ССЗ. Действие этих факторов у больных с МС происходит не по принципу суммирования эффектов, а в виде каскада взаимосвязанных патофизиологических реакций. В настоящее время признано, что сочетание метаболических нарушений с кардиоваскулярной патологией резко ускоряет развитие ССЗ, повышает риск развития инсультов и инфарктов миокарда, значительно ухудшает прогноз жизни больных [14].

По мнению ряда исследователей, связь ОА с ССЗ может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими внешними факторами. В патогенезе атеросклероза и ОА немалую роль играет неспецифическое воспаление.

Атеросклероз относят к воспалительным заболеваниям, при которых воспаление связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией. Предполагаемыми факторами риска и маркерами атеросклероза являются С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, тканевой активатор плазминогена, фосфолипаза А₂, цитокины (интерлейкины (ИЛ), α -фактор некроза опухоли) и внутриклеточные сигнальные полипептиды [17]. Цитокины и сигнальные полипептиды, которые могут образовываться в сердце, сосудистых клетках, макрофагах и жировой ткани, стимулируют продукцию острофазных белков в печени как при острых, так и хронических воспалительных процессах [18]. Установлено, что одним из основных элементов атеротромбоза является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. В работе Martins T. B. et al. (2006) обнаружено существенное повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-18 у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами, причем уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Повышенные уровни матриксной металлопро-

теазы-9 (ММР-9) вносят значимый вклад в разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, а повышенные уровни ингибитора-1 активатора плазминогена (РАI-1) играют большую роль в процессах тромбообразования. Как установлено, ММР оказывают влияние на ремоделирование сосудов и снижение эластичности артерий с возрастом [19]. ММР-3 ассоциирована с опасными, гладкими, липидосодержащими структурами артериосклеротических бляшек. Генотип ММР-3 может быть важной детерминантой ремоделирования сосудов и ригидности артериальных сосудов, связанной с возрастом. Исследование, проведенное Berg et al., 2009, показало, что у пациентов с ИБС уровни ММР-2 и ММР-9 оказались достоверно выше по сравнению с пациентами, не страдающими ИБС. Кроме того, активность ММР-2 достоверно ассоциировалась с уровнями С-реактивного белка, а также с уровнями атерогенного апополипротеина В.

В патогенезе ОА также немалую роль играет неспецифическое воспаление [20]. При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, нет выраженной инфильтрации воспалительными клетками тканей сустава, однако провоспалительные цитокины, такие как ИЛ, в частности, ИЛ-1 β , а также фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) выявляются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенных количествах. Под воздействием ИЛ-1 хондроциты резко усиливают синтез ММР, прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща. В ответ на стимуляцию ИЛ-1 β хондроциты синтезируют ферменты, необходимые для образования оксида азота (NO) (индуцибельную синтазу NO-ИСОА) и простагландинов (ЦОГ-2). Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывам хряща. Обнаружено значимое увеличение уровня ММР-3, как в синовиальной жидкости, так в крови пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Установлено, что ММР-3 продуцируется хондроцитами и клетками синовиальной мембраны [20]. Содержание ММР-3 коррелирует с активностью болезни или тяжестью ОА: уровень сыровороточных ММР-3 и ММР-9 значительно повышен у пациентов с деструктивным ОА бедра по сравнению с пациентами с менее тяжелым ОА бедра. Таким образом, уровень ММР может служить быть диагностическим маркером быстро прогрессирующего ОА [21].

Нельзя не учитывать роль хронического болевого синдрома в патогенезе кардиоваскулярных осложнений при ОА. Хронический болевой синдром, вызывая нейроэндокринный ответ, нередко является причиной развития осложнений имеющихся у пациента ССЗ. Pincus et al. (2005) выявлено, что сокращение продолжительности жизни пожилых людей в большой степени зависит от выраженности болевого синдрома. Проведенная ими оценка выживаемости 1525 пациентов, среди которых 24% — 370 человек страдали ОА, 16% — 246 человек ССЗ, ОА и ССЗ — 109, показала, что относительный риск смерти был выше у пациентов с ОА с интенсивностью боли >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (по сравнению с теми, у кого интенсивность боли была <40 мм при отсутствии различий по возрасту и полу). Помимо этого важным фактором, усугубляющим течение ССЗ, является ограничение физической активности пациентов, страдающих ОА.

Известно, что повышение риска развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти является одним из наиболее распространенных кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП [6–9].

Факторы риска смертности у пациентов с ОА: тяжесть заболевания, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний. Более высокий уровень смертности у людей с ОА объясняют уменьшением физической активности пациентов на фоне поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, в том числе, обусловленных отрицательным действием лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение ОА.

Первое исследование по изучению причин смертности у пациентов с ОА в США опубликовано Monson и Hall в 1976 г., где были проанализированы уровень и причины смерти у 617 пациентов с ОА в сравнении с белой популяцией аналогичного возраста и пола [22]. Авторами установлено, что смертность пациентов с ОА в 40% случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов сердца (стандартизированный уровень смертности составил 156) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (6% случаев смертности). При этом стандартизированный уровень смертности от заболеваний ЖКТ у пациентов с ОА был в два раза выше, чем в популяции, и составил 239. Lawrence et al., 1990 г., изучив смертность среди 2384 лиц в возрасте от 55 до 74 лет с рентгенологическими признаками ОА коленных суставов в сопоставлении с аналогичной группой лиц без рентгенологических изменений, установил, что уровень смертности у них был выше — 38,9% у мужчин и 30%

у женщин, — чем у лиц без рентгенологических признаков ОА — 31,6 и 17,7% соответственно [23]. Naara [et al.], 2003 г., установили, что ОА суставов кистей ассоциирован с повышенной смертностью от ССЗ у мужчин [24].

Дальнейшее исследование в этой области позволили определить факторы риска смертности у пациентов с ОА: тяжесть заболевания, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний [25]. Более высокий уровень смертности у людей с ОА объясняют уменьшением физической активности пациентов на фоне поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, в том числе, обусловленных отрицательным действием лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение ОА [26].

Известно, что АГ является одним из наиболее значимых ФР развития кардиоваскулярных катастроф. Высокий риск развития ССО у пациентов с ОА при ожирении объясняет важность лечения АГ с достижением целевых цифр АД.

При этом АГ и ОА является важной медико-социальной проблемой, что обусловлено их широкой распространённостью, высоким риском осложнения АГ, ухудшением качеством жизни больных из-за постоянного болевого синдрома, а также стойкой утратой трудоспособности [27–28]. По данным И. Е. Чазовой, более 40% жителей России имеют повышенное АД, но при этом 37,1% женщин и 58,0% мужчин не догадываются о наличии у них патологии сердечно-сосудистой системы. У больных ОА в сочетании с АГ выявлено большее количество ФР, чем у пациентов с АГ без ОА. Дополнительные факторы, способствующие формированию АГ — выраженный суставной синдром, функциональная недостаточность суставов и длительный приём н-НПВП (диклофенак) [29]. У больных ОА в возрасте от 60 лет и старше АГ выявляется чаще (60%), чем у лиц того же возраста без остеоартроза (51%), и характеризуется более высокой степенью АГ. В проведённом исследовании группой Бразильских учёных показано, что у 91 пациента (средний возраст — 59,3 лет) частота метаболического синдрома составила 54,9%, гипертензия у 75,8%, дислипидемия у 52,6% и ожирение у 57,1% больных ОА [30].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 573–88.
2. Hedbom E., Huselmann H. J. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 45–53.

3. Pickvance E.A., Oegema T. R. Jr., Thompson R. C. Immunolocalization of selected cytokines and proteases in canine articular cartilage after transarticular loading. *J Orthop Res* 1993;113:313–23.
4. Agarwal S., Long P., Seyedain A. et al. A central role for the nuclear factor- κ B pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain. *FASEB J* 2003;17:899–901.
5. Насонов Е.Л., Каратеев А. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ* 2006;14(25):1769–77.
6. Бадюкин В. В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. *Consilium medicum*. 2007; 5(4): 108–113.
7. Карпов Ю.А., Куликова Т. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы сердечнососудистой безопасности. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010; 4: 60–65.
8. Чичасова Н. В. Проблема боли при остеоартрозе. Лечащий врач. 2007; 2: 45–49
9. Schaeffer T., Heloire F., Deray G. How to watch over a patient treated with NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk. *Press Med*. 2006; 35(99): 41–46.
10. Kadam U. T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U. T. Kadam, K. Jordan, P. R. Croft // *Ann Rheum Dis*. — 2004. — Vol. 63. 408–414.
11. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists. / Caporali R. [et al.] // *Sem Arthr Rheum*. — 2005. — Vol. 35. — Issue 1. — Suppl. 1. — P. 31–37.
12. Comorbidity of chronic diseases in general practice / Schellevis FG [et al.] // *J Clin Epidemiol*. — 1993.-Vol. 46.-№ 5.-P. 469–473.
13. Остеоартроз в практике врача терапевта / Л. И. Алексеева [и др.] // *РМЖ*. —2008. — Т. 16, № 7. — С. 476.
14. Dandona P, Aljada A, Chaudhury A, et al. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448–54.
15. Метаболический синдром. Под ред. чл.- корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. Москва “МЕД-пресс-информ” 2007; 83–103.
16. Aspden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet* 2001; 7; 357 (9262): 1118–20.
17. Kullo I.J., Greene M. T., Boerwinkle E. et al. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196, N 2. — P. 905–912.
18. Gabay, C and Kushner, I 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine* 340, 448–454.
19. Page-McCaw, A., Ewald, A.J., Werb, Z., 2007. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 8, 221–233.
20. Pelletier J. Osteoarthritis, an inflammatory disease / J. Pelletier, J. Martel-Pelletier, S. Abramson // *Arthr. Rheum*. — 2001 — Vol. 44. — P. 1237–1247.
21. Garnero P. Use of biochemical markers to study and follow patients with osteoarthritis / P. Garnero // *Curr. Rheumatol Rep*. — 2006. — № 8(1). — P. 37–44.
22. Monson R. R. Mortality among arthritics / R. R. Monson, A. P. Hall // *J Chron Dis*. — 1976. -Vol. 29. — P. 459–467.
23. Kellgren J. H. Radiographic assessment of osteoarthritis / J. H. Kellgren, Lawrence J. S. // *Ann. Rheum. Dis*. — 1957.- № 16.-P. 494–501.
24. Osteoarthritis of finger joints in Finns ages 30 or over prevalence, determinants, and association with mortality / Haara [et al.] // *Ann Rheum Dis*.-2003.-Vol. 62. P. 151–158.
25. Hochberg M. C. Mortality in osteoarthritis / M. C. Hochberg // *Clin Exp Rheumat*.- 2008.-Vol. 26.-№ 5. — Suppl 51. — P. 120–124.
26. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О. И. Мендель [и др.] // *РМЖ, Неврология* 2007. — Том 15, № 23. -С. 1–5.
27. Мазуров В. И. Болезни суставов / В. И. Мазуров, В. А. Онущенко, А. М. Лиля // *Руководство для врачей*. — СПб., 2008. — С. 247–281.
28. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова // *Научно-практическая ревматология* — 2004. -№ 4.- С. 4–9.
29. Побегай О. И. Особенности течения АГ у больных ОА автореф. дисс. ... к.м.н. — / Побегай О. И. // С.-Петербург. — 2010.
30. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function / AA Leite [et al.] // *Rev Bras Reumatol*. — 2011 Apr. -Vol. 51,№ 2.- P. 118–23.

OSTEOARTHRITIS AND COMORBIDITY: PATHOGENETIC LINKS

A. S. FATENKO, E. A. BELYAEVA

Secondary inflammatory processes, primarily synovitis, accompany the course of osteoarthritis, play a significant role in the formation of both clinical manifestations of the disease and further destruction of articular structures. In

a patient with osteoarthritis over the age of 50, more than 5 diseases coexist simultaneously and there are practically no persons who do not have concomitant somatic diseases. Atherosclerosis refers to inflammatory diseases in which inflammation is associated with dyslipidemia and chronic immune dysregulation. It has been established that one of the main elements of atherothrombosis is an increase in the synthesis of proinflammatory cytokines. Common risk factors for primary osteoarthritis and cardiovascular diseases: age, overweight, heredity, metabolic disorders (high cholesterol, glucose tolerance, diabetes mellitus).

Keywords: *osteoarthritis, comorbidity, cytokines, c-reactive protein, metabolic disorders.*