

Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии

Кабалык М. А., Невзорова В. А.

ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России.

Владивосток, Россия

Проведен критический анализ результатов исследований по изучению взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартрита, дана оценка возможности их совместной профилактики и лечения. Анализ экспериментальных, клинических и крупномасштабных исследований последних лет позволяет выдвинуть обоснованную концепцию, согласно которой ткани суставов являются органом-мишенью для ряда кардиоваскулярных факторов. Артериальная гипертония, гиперлипидемия, ожирение относятся к наиболее значимым факторам риска развития дегенеративных заболеваний суставов. В ряде исследований установлена первичная роль данных факторов в патогенезе остеоартрита, в связи с чем приведена попытка клинической классификации сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрите. В настоящее время имеются основания полагать, что активная коррекция кардиоваскулярных факторов с использованием нефармакологических и фармакологических подходов может быть использована в лечении остеоартрита.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит, остеоартроз, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/08-2020

Рецензия получена 12/08-2020

Принята к публикации 25/09-2020

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)



Для цитирования: Кабалык М. А., Невзорова В. А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2660. doi:10.15829/1728-8800-2021-2660

Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy

Kabalyk M. A., Nevzorova V. A.

Pacific State Medical University. Vladivostok, Russia

A critical analysis of the study's results on the relationship of cardiovascular diseases and osteoarthritis is carried out. An assessment of the possibility of their combined prevention and treatment is given. The analysis of experimental, clinical and large-scale studies of recent years allows to put forward a well-founded concept, according to which the joint tissues are the target organ for a number of cardiovascular factors. Hypertension, hyperlipidemia, and obesity are among the most significant risk factors for degenerative joint diseases. In a number of studies, the primary role of these factors in the pathogenesis of osteoarthritis has been established, and therefore an attempt has been made to clinically classify cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. Currently, there are reasons to believe that active non-pharmacological and pharmacological correction of cardiovascular factors can be used in the treatment of osteoarthritis.

Key words: cardiovascular diseases, osteoarthritis, osteoarthrosis, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Kabalyk M. A.* ORCID: 0000-0003-0054-0202, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349.

*Corresponding author: maxi_maxim@mail.ru

Received: 03/08-2020

Revision Received: 12/08-2020

Accepted: 25/09-2020

For citation: Kabalyk M. A., Nevzorova V. A. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2660. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2660

АГ — артериальная гипертония, ГЛП — гиперлипидемия, 95% ДИ — 95% доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММП — матричные металлопротеиназы, МС — метаболический синдром, ОА — остеоартрит, ОШ — отношение шансов, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СХ — суставной хрящ, СХК — субхондральная кость, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, LOX-1 — лектиноподобный окислительный рецептор-1, NF-κB (nuclear factor kappa B) — ядерный фактор-каппа В, VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: maxi_maxim@mail.ru

Тел.: +7 (964) 439-79-27

[Кабалык М. А.* — к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0003-0054-0202, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349].

Современная кардиоваскулярная терапия и профилактика, направленная на решение известных проблем коррекции факторов риска (ФР), лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), расширяет горизонты в сторону коморбидных заболеваний [1]. Такой вектор прогресса в кардиологии обусловлен пониманием ключевой важности сосудистой системы в функционировании различных органов и систем. Открытие универсальных механизмов и роли кардиометаболических факторов в патогенезе различных заболеваний привело к формированию парадигмы совместной профилактики, направленной на предотвращение как ССЗ, так и коморбидных заболеваний, имеющих общие патогенетические паттерны. Пожалуй, наиболее яркие открытия сделаны в области изучения дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов, к которым относится остеоартрит (ОА).

ОА и ССЗ являются наиболее распространёнными заболеваниями во всём мире среди населения в возрасте >50 лет [2]. В последнее десятилетие получено достаточно доказательств о наличии общих ФР ОА и ССЗ. Принято полагать, что ОА является косвенной причиной ССЗ за счёт общих молекулярных механизмов [3], снижения мобильности, депрессии и ожирения [2]. Кроме того, некоторые методы лечения ОА, такие как применение нестероидных противовоспалительных препаратов, топических кортикостероидов, оказывают негативное влияние на течение ССЗ [4].

Утилитарный подход и высокий интерес к вопросам сердечно-сосудистой коморбидности при ОА обусловлен, во-первых, высоким экономическим бременем этих заболеваний на большинство экономик мира. Так, например, общие затраты на лечение ОА в США составляют 41,7 млрд долларов в год [5]. Во-вторых, в настоящее время отсутствуют эффективные консервативные методы лечения ОА. В-третьих, в последние годы появляется всё больше данных о роли кардиоваскулярных факторов в развитии и прогрессировании ОА. Наконец, открытым остаётся вопрос о терапевтической ценности существующих методов кардиоваскулярной профилактики и терапии в отношении ОА.

В результате многочисленных исследований в последние годы появились данные о связи ОА с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), сосудистым ремоделированием, нарушениями липидного обмена, гормональными нарушениями [6, 7]. Однако остаются неясными причинно-следственные взаимоотношения между ФР ССЗ и ОА. Иными словами, необходимо ответить на фундаментальный вопрос о возможности отдельных ФР ССЗ, таких как АГ, дислипидемия, вызывать дегенеративные заболевания суставов. Возможно, в ответе на этот вопрос кроются ключи к лучшему пониманию патогенеза ОА, разработке эффективных

методов лечения на базе существующих принципов кардиоваскулярной профилактики.

Цель настоящего обзора — провести критический анализ результатов исследований о взаимосвязи ССЗ и ОА, оценить возможности их совместной профилактики и лечения.

Роль ФР ССЗ в патогенезе ОА

Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми проблемами современного общества и здравоохранения, в частности. Ожирение ассоциировано с инвалидностью, сахарным диабетом, АГ, кардиоваскулярными катастрофами и ОА [6]. По прогнозам к 2030г избыточной массой тела будут страдать до 38% населения мира, а ожирением — 20% [8]. Метаболический синдром (МС), включающий в себя нарушение углеводного и липидного обмена, АГ и ожирение, приводит к механической перегрузке суставов и активации провоспалительных соединений, продуцируемых жировой тканью (адипокины, свободные жирные кислоты, активные формы кислорода), что способствует развитию ОА и формированию так называемого его метаболического фенотипа [9]. Адипоциты подкожного, висцерального и инфрапателлярного депо жировой ткани оказывают не только системные, но и локальные эффекты на ткани суставов. Так, лептин, адипонектин и липокалин-2, продуцируемые инфрапателлярной жировой клетчаткой, запускают внутриклеточные сигнальные пути с участием ядерного фактора-каппа В (NF- κ B), протеинкиназы mTOR и др., которые в свою очередь активируют транскриптом хондроцитов и синовиоцитов, приводя к изменению их дифференцировки и фенотипа [10]. Ярким подтверждением приведенных фактов являются результаты общенационального исследования, проведённого в Корее с участием 8491 человека, показавшего высокий риск развития ОА у пациентов с МС, отношение шансов (ОШ) = 1,664 ($p < 0,001$) [11].

Рассматривая МС как ФР развития остеоартрита, следует принимать во внимание многокомпонентность и многовариантность такого состояния. В данном контексте интересными представляются результаты части Фремингемского исследования [12], в рамках которого была показана различная ассоциация компонентов МС с симптоматическим и рентгенологическим ОА. Интересно, что после поправки результатов исследования на индекс массы тела (ИМТ) или вес пациентов определялась сильная корреляция АГ с выраженностью симптоматических и рентгенологических проявлений ОА. Кроме того, Hussain SM, et al. (2014г) [13] показали, что увеличение числа компонентов МС повышает вероятность эндопротезирования коленного сустава при ОА независимо от ИМТ: один компонент — относительный риск (ОР) = 2,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,15-3,91; два компонен-

та — ОР 2,92; 95% ДИ: 1,60-5,33 и/или ≥ 3 компонентов — ОР 3,09; 95% ДИ: 1,68-5,69. В 3-летнем наблюдательном исследовании ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability) [14] также была определена роль кумуляции компонентов МС в развитии ОА. Так, при наличии хотя бы одного компонента, риск развития ОА увеличивался в 2,33 раза, наличие двух дескрипторов МС повышало риск в 2,82 раза, а присутствие ≥ 3 факторов — в 9,83 раза. Трифонова Е. С. и др. [15] (2013) показали, что прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений при ОА связано с ростом уровня гликированного гемоглобина $\geq 9\%$ и увеличением ИМТ. Таким образом, МС и его компоненты являются важными ФР развития ОА. Более того, проведенные исследования показали, что ожирение, считавшееся ранее главной причиной ОА, уступает по своей значимости АГ.

Традиционно принято полагать, что ОА повышает сердечно-сосудистый риск за счёт персистирующего воспаления, боли и снижения мобильности [14, 16]. Систематический обзор и метаанализ 15 исследований с включением в общей сложности 32278744 человек показал, что 38,4% больных ОА имеют ССЗ. При ОА установлено 3-кратное увеличение частоты сердечной недостаточности (ОР 2,80; 95% ДИ: 2,25-3,49) и 2-кратное — ишемической болезни сердца (ОР 1,78; 95% ДИ: 1,18-2,69) [17]. Однако в приведенном исследовании не учитывалось распространение ключевых ФР ССЗ, таких как АГ, дислипидемия, курение, социальная депривация и др. Вместе с тем, определено отсутствие прямой связи ОА с ССЗ, что, по мнению авторов данного систематического обзора, требует дополнительных исследований.

Попытка определить связь ОА с ФР ССЗ была предпринята в перекрёстном исследовании, проведённом в рамках 5-го корейского национального изучения здоровья населения. В этой работе показано, что пациенты с АГ значительно чаще имели рентгенологический ОА (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,20-1,97) по сравнению с лицами без АГ [18]. В перекрёстном исследовании KNHANES (Korean National Health and Nutrition Examination Survey) корейской популяции с включением 17 128 участников было показано, что продолжительность анамнеза АГ >10 лет связана с более высокой частотой развития ОА (ОР 1,54; 95% ДИ: 1,20-1,97) [19]. В метаанализе наблюдательных исследований (2 когортных и 6 перекрестных) с участием 9762 пациентов было установлено, что АГ двукратно повышает риск развития рентгенологического и симптоматического ОА (ОР 2,01; 95% ДИ: 1,28-3,15) [20]. В 6-летнем исследовании американской популяции пациентов с АГ показано, что систолическое и пульсовое давление повышают риск развития ОА [21]. Наконец, установлено, что АГ определяет тя-

жесть клинических и рентгенологических симптомов ОА [22]. Приведенные результаты наглядно демонстрируют прямую связь АГ с развитием ОА. Это даёт основание утверждать, что АГ является самостоятельным ФР развития ОА.

В связи с этим возникает резонный вопрос о сценарии, по которому АГ может приводить к развитию ОА. Одной из первых попыток ответить на него было исследование Wen CY, et al. (2013г), результаты которого показали, что при АГ и сахарном диабете 2 типа наблюдается снижение минеральной плотности и повышение пористости субхондральной кости (СХК) в области медиального плато коленного сустава [23]. В более поздних исследованиях было установлено, что в условиях экспериментальной АГ в СХК развивается ишемия, деструктивное ремоделирование, которые приводят к клеточному стрессу в суставном хряще (СХ) с формированием гипертрофической дифференцировки хондроцитов [24]. Показано также, что в этом процессе главенствующую роль играют эндотелий-зависимые молекулярные механизмы. Так, при АГ в тканях суставов, главным образом в СХК, повышается экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что в свою очередь приводит к эктопической ангиопролиферации и экспансии сосудов в СХ [25].

Общеизвестно, что ключевым механизмом поражения органов-мишеней при АГ является сосудистое ремоделирование. Можно предположить, что эндотелиальная дисфункция и сосудистое ремоделирование оказывают непосредственное влияние на ткани суставов через механизмы, участвующие в развитии ишемии и окислительного стресса. Данная гипотеза подтверждается результатами ряда исследований. В частности, была установлена связь между цереброваскулярной дисфункцией и ОА [26]. Tootsi K, et al. (2016г) [27] убедительно показали, что ригидность стенок артерий, увеличение скорости распространения пульсовой волны связаны с экспрессией адипокинов и рентгенологической тяжестью ОА. В 2007г было сделано предположение о том, что в основе развития ОА лежит локальное сосудистое ремоделирование [28]. Действительно, утолщение сосудистой стенки подколенной артерии и её верхнелатеральной и медиальной ветвей, участвующих в кровоснабжении коленного сустава, имеет отрицательную связь с толщиной СХ, размерами остеофитов и шириной суставной щели [29].

В результате локального и системного сосудистого ремоделирования, закономерного снижения скорости и объёма кровотока в тканях суставов наблюдается активация остеокластической резорбции СХК, вследствие чего снижается ее трофический потенциал, что приводит к дегенерации СХ [28]. Ключевым фактором этого процесса является тканевая гипоксия. При этом в хрящевой

ткани активируется экспрессия индуцированного гипоксией фактора-2-альфа (HIF-2-alfa), который в свою очередь является транскрипционным активатором генов матричной металлопротеиназы (ММП)-13 и VEGF; в конечном итоге, эти процессы приводят к неоваскуляризации и оссификации суставного хряща [30]. Известно, что VEGF, являющийся важным молекулярным эффектором эндотелиальной дисфункции, может экспрессироваться как в сосудистой стенке, так и экстравазально под воздействием различных факторов [31]. Внесосудистая экспрессия VEGF, наблюдаемая в СХ, приводит к неадаптивному ремоделированию и эктопической васкуляризации хрящевой ткани, в норме не содержащей кровеносных сосудов [25, 30]. Кроме того, в условиях гипоксии хондроциты приобретают способность экспрессировать рецептор VEGF (VEGFR-2), активация которого в свою очередь приводит к фосфорилированию МАРкиназ (ERK1/2) и последующей экспрессии белка-активатора-1 (фактор транскрипции AP-1). AP-1 инициирует экспрессию ММП и одновременно подавляет действие их тканевого ингибитора [32]. Продукция тканевых коллагеназ, как известно, приводит к деградации межклеточного матрикса и ремоделированию тканей сустава, что знаменует развитие ОА [4]. Другим общим молекулярным участником сосудистого и суставного ремоделирования является брадикинин, эффекты которого реализуются в виде поддержания синовиального воспаления, активации ноцицептивных рецепторов нервных волокон, иннервации СХ и неадаптивного ремоделирования тканей суставов [33].

Активация брадикинина, VEGF, ММП способствует изменению фенотипа хондроцитов по типу гипертрофической дифференцировки, экспансии эндотелиоцитов в базальную зону СХ, что, в конечном итоге, приводит к изменению биохимических процессов, протекающих в межклеточном матриксе, и развитию ОА [34]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о прямом влиянии АГ на ткани суставов через развитие ишемии, окислительного стресса, запускающих процессы ангиопротекции с целью адаптации к условиям гипоксии. В свою очередь тканевая гипоксия приводит к VEGF-индуцированному ангиогенезу, патологической дифференцировке хондроцитов, экспрессии тканевых коллагеназ, что, в конечном итоге, способствует деградации межклеточного матрикса тканей суставов.

Общие механизмы развития ССЗ и ОА включают не только эндотелиальную дисфункцию и сосудистое ремоделирование, но и нарушения липидного обмена. В клиническом аспекте важную роль в понимании роли гиперлипидемии (ГЛП) в патогенезе ОА имеет часть Роттердамского исследования, в рамках которого установлено, что

гиперхолестеринемия является независимым ФР развития ОА [35]. Имеются сведения о том, что эндотелиальная дисфункция и ГЛП объединяются в патогенетический каскад сосудистого ремоделирования через лектиноподобный окислительный рецептор-1 (LOX-1), который активно связывается с липопротеинами низкой плотности (ЛНП), вызывая активацию продукции оксида азота, утолщение интимы артерий и депонирование липидов [36]. Установлено, что связывание LOX-1 и ЛНП приводит к активации NF-κB) и продукции активных форм кислорода в хондроцитах [37]. На животной модели посттравматического ОА было убедительно продемонстрировано, что экспрессия LOX-1 способствует деградации СХ и образованию остеофитов [38]. Как показало исследование Davies-Tuck ML, et al. (2009г), повышенный уровень холестерина (ХС) у бессимптомных пациентов с ОА коленного сустава ассоциирован с ремоделированием СХК [39].

Липиды обладают способностью прямого действия на ткани суставов. Такое влияние обусловлено способностью ХС депонироваться в суставном хряще, вызывая митохондриальную дисфункцию, гипертрофическую дифференцировку хондроцитов вследствие тканевой продукции активных форм кислорода [40, 41]. Матвеева Е. Л. и др. (2020) показали, что накопление продуктов окисления липидов в синовиальной жидкости связано со степенью деградации СХ у пациентов с ОА [42]. В экспериментальных исследованиях показано, что процесс метаболизма ХС в хондроцитах регулируется гидролазами, повышенная активность которых приводит к формированию ОА [43]. Также известно, что в условиях экспериментальной гиперлипидемии в тканях суставов запускаются процессы апоптоза, ангиопротекции и патологической оссификации [24]. Эти процессы регулируются VEGF, CD34+ и ММП [25, 44].

Повышенный уровень ХС ЛНП, играющий важную роль в развитии атеросклероза, вызывает синовиальное воспаление, активируют синовиальные макрофаги и фибробласты, что приводит к высвобождению факторов роста и дифференцировки клеток, ММП и провоспалительных цитокинов [44, 45]. Макрофагальное воспаление, вызванное внутрисуставным введением раствора окисленных ЛНП, вызывает истончение СХ [46]. Таким образом, нарушение липидного обмена является фактором развития ОА за счёт импрегнации липидами СХ, которая вызывает клеточный стресс и активацию процессов деградации в тканях суставов.

Учитывая значение АГ и ГЛП в патогенезе ОА, исследователи ставят вопрос о влиянии сочетания ФР ССЗ на ткани суставов. Актуальность ответа на это вопрос подчёркивается результатами исследований, показавших высокую распространённость

коморбидных ассоциаций в популяции. Например, результаты национального исследования BEACH (Bettering the Evaluation and Care of Health), целью которого было определение компонентов мультиморбидности у 8707 жителей Австралии, показали, что наиболее распространённой коморбидной комбинацией была АГ+ГЛП+ОА [47]. Несмотря на скромное число исследований, посвященных изучению сочетанного влияния кардиометаболических ФР на ткани суставов, имеются данные о том, что сочетание АГ и ГЛП в экспериментальных условиях приводит к более значительным изменениям в суставных тканях по сравнению с изолированным влиянием указанных факторов [24]. При этом в СХК суставов происходит деструктивный процесс, прекращающий поступление кислорода и питательных веществ в СХ, в котором в свою очередь происходят агрессивные процессы деградаци и оксификации [44].

Перспективы совместной профилактики

Приведенные результаты исследований наглядно показывают, что ССЗ и ОА имеют общие патологические механизмы, которые включают окислительный и метаболический стресс, молекулярные факторы эндотелиальной дисфункции и ГЛП, системное и локальное сосудистое ремоделирование. При этом установлено, что ОА формируется на фоне имеющихся ФР ССЗ и прогрессирует на фоне их накопления. Эти обстоятельства дают обнадеживающие перспективы на успех кардиоваскулярной профилактики в лечении ОА. Установлено, что аэробные нагрузки в течение 30 мин 5 дней в нед. способны снижать уровень боли в суставах и концентрацию исходно повышенных атерогенных липидов (общий ХС, ХС ЛНП, триглицериды) [47]. Диета с ограничением поступления ХС и приём пищевых добавок, содержащих длинноцепочечные жирные кислоты омега-3, пациентами с ОА и МС способствует снижению уровня атерогенных липидов [48]. На сегодняшний день какие-либо надёжные данные о способности подобной диеты влиять на развитие и прогрессирование ОА отсутствуют, тем не менее, можно полагать, что физические упражнения и диета могут быть чрезвычайно полезны в стратегии совместной профилактики кардиоваскулярных заболеваний и ОА.

Большие надежды в плане общих усилий по борьбе с ССЗ и ОА возлагаются на фармацевтическую отрасль. Острая актуальность проблемы ОА и ССЗ привела к появлению фиксированной комбинации амлодипина и цефекосиба. Такая комбинация, реализующая системный противовоспалительный и вазодилатирующий эффекты, разработана специально для терапии ОА и АГ [49]. Многообещающими в плане совместной профилактики видятся результаты 6-летнего проспективного исследования (2004-2010гг), показавшие

снижение частоты развития ОА у пациентов с АГ, принимавших ≥ 3 гипотензивных препарата (ОШ 0,4; 95% ДИ: 0,1-1,0) [21]. В экспериментальном исследовании на модели крыс линии SHHF^{+/+}, страдающих ожирением, было убедительно показано, что лечение антагонистом минералокортикоидных рецепторов эплереноном приводило к замедлению ремоделирования тканей суставов под воздействием компонентов МС [50]. Также изучаются потенциальные эффекты бета-адреноблокаторов в лечении ОА. В частности, стало известно, что небиволол снижает в хондроцитах транскрипционную активность NF- κ B, препятствуя развитию ОА [51]. Таким образом, имеются основания полагать, что лечение кардиоваскулярной патологии может иметь потенциальную пользу за счёт коррекции факторов коморбидности и прямого влияния на ткани суставов. Необходимы крупные клинические исследования, которые позволят оценить клиническую эффективность совместной терапии ОА и ССЗ. Однако уже сейчас понятно, что активное управление коморбидными заболеваниями и ФР их развития способно изменять вектор прогрессирующего течения ОА.

Обнадёживающим является предположение о потенциальной пользе статинов в лечении ОА. В ряде экспериментальных исследований было показано, что аторвастатин способен ингибировать дисметаболические эффекты липидов на ткани суставов [52]. Положительное влияние статинов на ткани суставов, как предполагается, обусловлено ингибированием перекисного окисления липидов, некоторых внутриклеточных сигнальных путей и апоптоза [53]. В многоцентровом исследовании было установлено, что приём статинов снижает темпы сужения суставной щели на 46% [54]. Ключевым недостатком данного исследования является отсутствие учёта дозы и использование различных статинов. Неоднозначные результаты были получены в 4-летнем исследовании 4448 пациентов, согласно которым приём статинов в течение >5 лет уменьшает риск развития боли в суставах (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,83-0,997). Противоречия состоят в том, что приём аторвастатина снижает вероятность появления симптомов ОА (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,91-0,996), в то время как розувастатин повышает этот риск (ОР 1,18; 95% ДИ: 1,12-1,24) [55]. Противоположные результаты были получены в исследовании Хайменовой Г.С. и др. (2016г), в котором была продемонстрирована возможность розувастатина уменьшать боль, увеличивать функциональную активность и улучшать качество жизни пациентов с ОА [56].

Интересным направлением использования статинов в лечении ОА является внутрисуставное введение симвастатина. Экспериментальное исследование показало, что у мышей, получавших

интраартикулярные инъекции симвастатин-конъюгированного гидрогеля, наблюдается снижение тканевой экспрессии провоспалительных цитокинов, ММП-13 и повышение экспрессии коллагена 2 типа [57]. Приведенные экспериментальные и клинические исследования дают основание интегрировать стратегию гиполлипидемической терапии, используемую в кардиоваскулярной профилактике, в лечение ОА. При этом очевидна необходимость изучения терапевтических свойств вариантов продолжительности терапии, эффективных доз различных молекул статинов и других гиполлипидемических препаратов с целью профилактики и лечения ОА.

Классификация

Учитывая тесные патогенетические и клинические взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ОА, перспективы совместной профилактики, чрезвычайно важно рассматривать дегенеративно-воспалительные заболевания суставов в рамках кардиоваскулярной коморбидности. При этом следует учитывать вклад сосудистых и метаболических факторов в клиническую интерпретацию. Для этого может быть использовано классификационное ранжирование пациентов по степени тяжести сердечно-сосудистой коморбидности. К низкой кардиоваскулярной коморбидности могут быть отнесены пациенты, которые имеют один ФР ССЗ (АГ, ГЛП) без доказанных поражений органов-мишеней. К группе умеренной коморбидности следует относить лиц, имеющих ≥ 1 ФР ССЗ с субклиническим поражением органов-мишеней на фоне системного сосудистого ремоделирования. Лица, имеющие ОА и тяжелые поражения органов-мише-

ней, ассоциированные кардиоваскулярные состояния, должны быть отнесены к группе высокой сердечно-сосудистой отягощенности.

Приведенная классификационная модель направлена на понимание всеми участниками лечебно-профилактического процесса роли ФР ССЗ при ОА. Предложенное клиническое позиционирование пациента с ОА должно способствовать консолидации усилий и созданию условий междисциплинарной преемственности в комплексной кардиоваскулярной профилактике.

Заключение

Проведенный анализ результатов исследований о взаимосвязи ССЗ и ОА позволяет выдвинуть обоснованную концепцию, согласно которой ткани суставов являются органом-мишенью для ряда ФР ССЗ. К наиболее значимым факторам развития ОА можно отнести ожирение, АГ и ГЛП. Многочисленными исследованиями последних лет установлена первичная роль этих факторов в патогенезе ОА. Однако следует учитывать и роль ОА в тяжелом течении ССЗ. Прерывание описанного порочного круга, вероятно, является ключом к эффективной профилактике и терапии ОА. Имеются веские основания полагать, что активная коррекция АГ и ГЛП с использованием нефармакологических и фармакологических подходов не только снижает сердечно-сосудистые риски, но и способствует лечению ОА.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Golightly YM, Jordan JM, Nelson AE, et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):393. doi:10.1186/s12891-018-2311-4.
- Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. Eur J Clin Invest. 2015;45(4):405-14. doi:10.1111/eci.12413.
- Kabalyk MA, Nevzorova VA, Dubov VS, et al. Molecular and cellular effects of intraarticular injection of betamethasone in experimental osteoarthritis. Genij Ortopedii. 2020;26(1):65-71. (In Russ.) Кабалык М. А., Невзорова В. А., Дубов В. С. и др. Молекулярные и клеточные эффекты внутрисуставного введения бетаметазона при экспериментальном остеоартрите. Гений ортопедии. 2020;26(1):65-71. doi:10.18019/1028-4427-2020-26-1-65-71.
- Menon J, Mishra P. Health care resource use, health care expenditures and absenteeism costs associated with osteoarthritis in US healthcare system. Osteoarthr Cartil. 2018;26(4):480-4. doi:10.1016/j.joca.2017.12.007.
- Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. Biochem Pharmacol. 2019;165:196-206. doi:10.1016/j.bcp.2019.03.030.
- Popov AA, Izmozherova NV, Oboskalova TA. A one-step study of multimorbid pathology in women with estrogen deficiency. Ural Medical Journal. 2020;6:69-76. (In Russ.) Попов А. А., Изможерова Н. В., Обоскалова Т. А. Одномоментное исследование мультиморбидной патологии у женщин с дефицитом эстрогенов. Уральский медицинский журнал. 2020;6:69-76. doi: 10.25694/URMJ.2020.06.16.
- Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. Prim Care. 2016;43(1):121-35. doi:10.1016/j.pop.2015.10.001.
- Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(11):1955-65. doi:10.1016/j.joca.2015.05.016.
- Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. J Cell Physiol. 2017;232(8):1971-8. doi:10.1002/jcp.25716.

11. Lee BJ, Yang S, Kwon S, et al. Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: A cross-sectional nationwide survey study. *J Rehabil Med.* 2019;51(6):464-70. doi:10.2340/16501977-2561.
12. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, et al. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1194-203. doi:10.1002/art.40087.
13. Hussain SM, Wang Y, Cicuttini FM, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):429-36. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.07.013.
14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(11):1217-26. doi:10.1016/j.joca.2012.06.006.
15. Trifonova ES, Korneva KG, Grunina EA, et al. Factors affecting the progression of osteoarthritis of the knee joints in patients with type 2 diabetes. *Ural Medical Journal.* 2013;3:49-52. (In Russ.) Трифонова Е. С., Корнева К. Г., Грунина Е. А. и др. Факторы, влияющие на прогрессирование остеоартроза коленных суставов, у больных сахарным диабетом 2 типа. *Уральский медицинский журнал.* 2013;3:49-52.
16. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(1):7-16. doi:10.1093/rheumatology/keh344.
17. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938-46. doi:10.1177/2047487315610663.
18. Kim HS, Shin JS, Lee J, et al. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165325. doi:10.1371/journal.pone.0165325.
19. Bae YH, Shin JS, Lee J, et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138790. doi:10.1371/journal.pone.0138790.
20. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(32):e7584. doi:10.1097/MD.00000000000007584.
21. Lo GH, McAlindon TE, Katz JN, et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):2121-8. doi:10.1007/s10067-017-3656-z.
22. Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(5):481-4. doi:10.1007/s40520-017-0808-6.
23. Wen CY, Chen Y, Tang HL, et al. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(11):1716-23. doi:10.1016/j.joca.2013.06.027.
24. Kabalyk MA, Kovalenko TS, Nevzorova VA, Sukhanova GI. Effect of arterial hypertension and hyperlipidemia on remodeling of articular cartilage and the development of osteoarthritis (experimental study). *Adv Gerontol.* 2019;32(4):550-7. (In Russ.) Кабалык М. А., Коваленко Т. С., Невзорова В. А., Суханова Г. И. Влияние артериальной гипертензии и гиперлипидемии на ре-
25. моделирование суставного хряща и развитие остеоартрита (экспериментальное исследование). *Успехи геронтологии.* 2019;32(4):550-7.
25. Kabalyk MA, Nevzorova VA, Kovalenko TS, Sukhanova GI. Endothelium-dependent molecular mechanisms of articular cartilage and subchondral bone remodeling in conditions of cardiovascular comorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):102-7. (In Russ.) Кабалык М. А., Невзорова В. А., Коваленко Т. С., Суханова Г. И. Эндотелий-зависимые молекулярные механизмы ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости в условиях сердечно-сосудистой коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(5):102-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-102-107.
26. Al-Khazraji BK, Appleton CT, Beier F, et al. Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(4):462-70. doi:10.1016/j.joca.2018.01.01.
27. Toots K, Kals J, Zilmer M, et al. Severity of Osteoarthritis Is Associated with Increased Arterial Stiffness. *Int J Rheumatol.* 2016;2016:6402963. doi:10.1155/2016/6402963.
28. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1763-8. doi:10.1093/rheumatology/kem191.
29. Kabalyk MA. Relationship between vascular remodeling and structural progression of osteoarthritis. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2018;17(1):99-105. (In Russ.) Кабалык М. А. Взаимосвязи сосудистого ремоделирования и структурного прогрессирования остеоартрита. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2018;17(1):99-105.
30. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al. Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2alpha during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med.* 2010;16(6):678-86. doi:10.1038/nm.2146.
31. Kabalyk MA, Plekhova NG, Lagureva AV, Sunyaikin AB. Clinical and pathogenetic relationships of molecular regulation of apoptosis and cell differentiation in osteoarthritis. *Kazan Medical Journal.* 2018;99(1):30-6. (In Russ.) Кабалык М. А., Плехова Н. Г., Лагурева А. В., Суняйкин А. Б. Клинико-патогенетические взаимосвязи молекулярной регуляции апоптоза и клеточной дифференцировки при остеоартрите. *Казанский медицинский журнал.* 2018;99(1):30-6. doi:10.17816/KMJ2018-030.
32. Pufe T, Kurz B, Petersen W, et al. The influence of biomechanical parameters on the expression of VEGF and endostatin in the bone and joint system. *Ann Anat.* 2005;187(5-6):461-72. doi:10.1016/j.aanat.2005.06.008.
33. Tenti S, Pascarelli NA, Cheleschi S, et al. The Emerging Role of Bradykinin in the Pathogenesis of Osteoarthritis and its Possible Clinical Implications. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12(3):177-84. doi:10.2174/157339711266616033114330.
34. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2173-7. doi:10.1002/art.11094.
35. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):916-20. doi:10.1136/ard.2005.045724.
36. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem.* 2001;276(17):13750-5. doi:10.1074/jbc.M010612200.

37. Nishimura S, Akagi M, Yoshida K, et al. Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) binding to lectin-like ox-LDL receptor-1 (LOX-1) in cultured bovine articular chondrocytes increases production of intracellular reactive oxygen species (ROS) resulting in the activation of NF-kappaB. *Osteoarthritis Cartil.* 2004;12(7):568-76. doi:10.1016/j.joca.2004.04.005.
38. Hashimoto K, Mori S, Oda Y, et al. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(5):412-22. doi:10.3109/03009742.2015.1135979.
39. Davies-Tuck ML, Hanna F, Davis SR, et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women — a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R181. doi:10.1186/ar2873.
40. Farnaghi S, Prasadani I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J.* 2017;31(1):356-67. doi:10.1096/fj.201600600R.
41. Ktsoeva AA. The role of cartilage glycoprotein-39 in patients with osteoarthritis of the knee joint in combination with ischemic heart disease, arterial hypertension and dyslipidemia. *Therapy.* 2018;3(21):72-7. (In Russ.) Ктцова А. А. Роль хрящевого гликопротеина-39 у больных остеоартрозом коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и дислипидемией. *Терапия.* 2018;3(21):72-7.
42. Matveeva EL, Spirkina ES, Chegurov OK, Reva MA. Lipid peroxidation profile in the synovial fluid of the joints in patients with gonarthrosis, accompanied by defects in the articular surfaces. *Science of the Young (Eruditio Juvenium).* 2020;8(1):70-5. (In Russ.) Матвеева Е. Л., Спиркина Е. С., Чегуров О. К., Рева М. А. Профиль липопероксидации в синовиальной жидкости суставов у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020;8(1):70-5. doi:10.23888/HMJ20208170-75.
43. Choi WS, Lee G, Song WH, et al. The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis. *Nature.* 2019;566(7743):254-8. doi:10.1038/s41586-019-0920-1.
44. Kabalyk MA, Nevzorova VA, Kovalenko TS. Molecular and cellular mechanisms of osteoarthritis in experimental arterial hypertension and hyperlipidemia. *Osteoarthritis Cartil.* 2019;27(1):S188. doi:10.1016/j.joca.2019.02.286.
45. de Munter W, Geven EJ, Blom AB, et al. Synovial macrophages promote TGF- β signaling and protect against influx of S100A8/S100A9-producing cells after intra-articular injections of oxidized low-density lipoproteins. *Osteoarthritis Cartil.* 2017;25(1):118-27. doi:10.1016/j.joca.2016.07.020.
46. Harrison C, Henderson J, Miller G, Britt H. The prevalence of complex multimorbidity in Australia. *Aust N Z J Public Health.* 2016;40(3):239-44. doi:10.1111/1753-6405.12509.
47. Păstrăișuș C, Ancuța C, Miu S, et al. Knee osteoarthritis, dyslipidemia syndrome and exercise. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2012;116(2):481-6.
48. Thomas S, Browne H, Mobasheri A, Rayman MP. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(Suppl4):iv61-74. doi:10.1093/rheumatology/key011.
49. Angeli F, Trapasso M, Signorotti S, et al. Amlodipine and celecoxib for treatment of hypertension and osteoarthritis pain. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(11):1073-84. doi:10.1080/17512433.2018.1540299.
50. Deng C, Bianchi A, Presle N, et al. Eplerenone treatment alleviates the development of joint lesions in a new rat model of spontaneous metabolic-associated osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):315-6. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210700.
51. Li Z, Liu B, Zhao D, et al. Protective effects of Nebivolol against interleukin-1 β (IL-1 β)-induced type II collagen destruction mediated by matrix metalloproteinase-13 (MMP-13). *Cell Stress Chaperones.* 2017;22(6):767-74. doi:10.1007/s12192-017-0805-x.
52. Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A, et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden. CETP mice — a translational model for atherosclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:921-7.
53. Hosseinzadeh A, Bahrapour Juybari K, et al. Protective effects of atorvastatin on high glucose-induced oxidative stress and mitochondrial apoptotic signaling pathways in cultured chondrocytes. *J Physiol Biochem.* 2019;75(2):153-62. doi:10.1007/s13105-019-00666-8.
54. Haj-Mirzaian A, Mohajer B, Guermazi A, et al. Statin Use and Knee Osteoarthritis Outcome Measures according to the Presence of Heberden Nodes: Results from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology.* 2019;293(2):396-404. doi:10.1148/radiol.2019190557.
55. Veronese N, Koyanagi A, Stubbs B, et al. Statin Use and Knee Osteoarthritis Outcomes: A Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(8):1052-8. doi:10.1002/acr.23735.
56. Khaimenova GS, Babanina MYu, Volchenko GV, et al. Modern look at pharmacotherapy of osteoarthritis accomplished with cardiovascular disease. *Wiad Lek.* 2016;69(2 Pt 2):180-2.
57. Tanaka T, Matsushita T, Nishida K, et al. Attenuation of osteoarthritis progression in mice following intra-articular administration of simvastatin-conjugated gelatin hydrogel. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(3):423-32. doi:10.1002/term.2804.