Место хрящевого гликопротеина-39, витамина С в развитии и течении у больных остеоартрозом коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, дислипидемией, желчекаменной болезнью

Кцоева А. А.¹, Албегова З. А.², Купеева А. М.²

Цель. Изучение роли хрящевого гликопротеина-39 (ХГП-39), витамина С у больных остеоартрозом (ОА) коленного сустава (гонартрозом) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, желчекаменной болезнью (ЖКБ) в зависимости от воспалительных изменений в суставах, рентгенологической стадии, выраженности болевого синдрома и степени функциональной недостаточности суставов.

Материал и методы. Обследовано 140 больных ОА коленного сустава в сочетании с ИБС, АГ, дислипидемией, ЖКБ, находившихся на лечении в ревматологическом отделении КБ СОГМА. У всех больных оценивали основные клинические параметры гонартроза, а также определяли содержание ХГП-39, витамина С, С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов, липидов в сыворотке крови.

Результаты. Выявлено повышение уровня ХГП-39 у всех обследованных больных. Наиболее высокий показатель ХГП-39 обнаружен у больных с III рентгенологической стадией ОА, особенно в случае наличия реактивного синовита. Выявлено снижение концентрации витамина С в сыворотке крови в зависимости от стадии гонартроза. Отмечена достоверная корреляционная связь между уровнем ХГП-39 и основными клиническими индексами гонартроза, а также СРБ, скоростью оседания эритроцитов, холестерином и коэффициентом атерогенности, витамина С.

Заключение. Изменения уровней ХГП-39, витамина С, СРБ и липидного спектра отражают выраженность воспалительного процесса, который является важным компонентом патогенеза ОА, атеросклероза, ЖКБ.

Ключевые слова: остеоартроз, хрящевой гликопротеин-39, витамин С, С-реактивный белок, липидный спектр крови.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, Владикавказ; ²Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН, Владикавказ, Россия.

Кцоева А. А.* — зав. приемным отделением Клинической больницы, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5354-8665, Албегова З. А. — м.н.с. лаборатории проблем соединительной ткани, ORCID: 0000-0002-2018-7576, Купеева А. М. — м.н.с. лаборатории проблем соединительной ткани, ORCID: 0000-0002-1767-1033.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kcoeva.alina.85@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ЖКБ — желчекаменная болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОА — остеоартроз, ОАКС — остеоартроз коленных суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин, WOMAC — Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Рукопись получена 20.10.2021

Рецензия получена 29.10.2021

Принята к публикации 01.12.2021

Для цитирования: Кцоева А. А., Албегова З. А., Купеева А. М. Место хрящевого гликопротеина-39, витамина С в развитии и течении у больных остеоартрозом коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, дислипидемией, желчекаменной болезнью. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(4):5-11. doi:10.15829/2712-7567-2021-41

Role of human cartilage glycoprotein-39 and vitamin C in the development and clinical course of knee arthrosis in combination with coronary artery disease, hypertension, dyslipidemia, cholelithiasis

Ktsoeva A. A.¹, Albegova Z. A.², Kupeeva A. M.²

Aim. To study the role of human cartilage glycoprotein-39 (HC gp-39) and vitamin C in the development and clinical course of knee arthrosis (gonarthrosis) in combination with coronary artery disease (CAD), hypertension (HTN), dyslipidemia, cholelithiasis, depending on inflammatory changes in the joints, X-ray stage, pain intensity and the degree of joints' functional impairment.

Material and methods. We examined 140 patients with gonarthrosis in combination with CAD, HTN, dyslipidemia, cholelithiasis, who were treated in the rheumatology department of the North Ossetian State Medical Academy. In all patients, the main clinical parameters of gonarthrosis were assessed, and the content of HC gp-39, vitamin C, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and serum lipids was determined.

Results. An increase in HC gp-39 levels was revealed in all examined patients. The highest rate of HC gp-39 was found in patients with X-ray stage III arthrosis, especially with reactive synovitis. A decrease in blood serum concentration of vitamin C was revealed depending on gonarthrosis stage. A significant correlation was noted between HC gp-39 level and main clinical indices of gonarthrosis, as well as CRP, ESR, cholesterol, atherogenic coefficient, and vitamin C.

Conclusion. Changes in the levels of HC gp-39, vitamin C, CRP and lipid profile reflect the inflammation severity, which is an important component of the pathogenesis of osteoarthritis, atherosclerosis, and cholelithiasis.

Keywords: osteoarthritis, human cartilage glycoprotein-39, vitamin C, C-reactive protein, blood lipid profile.

Relationships and Activities: none.

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz; ²Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz, Russia.

Ktsoeva A. A.* ORCID: 0000-0002-5354-8665, Albegova Z. A. ORCID: 0000-0002-2018-7576, Kupeeva A. M. ORCID: 0000-0002-1767-1033.

*Corresponding author: kcoeva.alina.85@mail.ru

Received: 20.10.2021

Revision Received: 29.10.2021

Accepted: 01.12.2021

For citation: Ktsoeva A. A., Albegova Z. A., Kupeeva A. M. Role of human cartilage glycoprotein-39 and vitamin C in the development and clinical course of knee arthrosis in combination with coronary artery disease, hypertension, dyslipidemia, cholelithiasis. *Academy of medicine and sports*. 2021;2(4):5-11. doi:10.15829/2712-7567-2021-41

В литературе последних лет достаточно широко освещается понятие коморбидности — одновременного поражения двух или более органов и систем организма. Коморбидность может протекать по типу синтропии — поражения органов под влиянием общих патогенетических факторов или интерференции — возникновения одного заболевания под влиянием другого [1].

На протяжении многих лет неизменный научный и практический интерес вызывала связь заболеваний желчных путей, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата. Многие исследователи пытались ответить на вопросы о взаимосвязи и взаимовлиянии клинических проявлений и течения этих патологий [2]. Наличие общности клинико-лабораторных показателей липидного спектра крови при билиарной патологии, остеоартрозе (ОА) и ишемической болезни сердца (ИБС) предполагают общность факторов риска их развития. В настоящее время установлено, что заболевания желчевыводящих путей, ОА и ИБС имеют много общих факторов риска: избыточное употребление жирной и высококалорийной пищи, малоподвижный образ жизни, ожирение, гиперхолестеринемия, низкое употребление антиоксидантов (витамин С) и другие.

В настоящее время получены доказательства важной роли воспалительных факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза, ОА, желчекаменной болезни (ЖКБ), их клинических проявлений.

В патогенезе ОА, атеросклероза, ЖКБ немалую роль играет неспецифическое воспаление [3, 4]. Установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ОА, ЖКБ повышена концентрация циркулирующих цитокинов и других маркеров воспаления [5, 6]. Биологическую реакцию воспаления *in vivo* регулирует система медиаторов, к которой относится семейство цитокинов, включающее большую группу интерлейкинов, фактор некроза опухоли α , хрящевой гликопротеин-39 (ХГП-39, YKL-40), ростовые факторы, интерфероны.

Человеческий ХГП-39 (HCgp-39), gp38k и Chitinase-3-like-1 (CH3L1), это наиболее изученный человеческий хитиназоподобный белок. Повышенную концентрацию ХГП-39 в циркуляции связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной перестройки ткани, такими как астма, ревматоидный артрит, ОА и атеросклероз. Наиболее тщательно была исследована корреляция повышенной концентрации ХГП-39 в циркуляции с различными опухолями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [7-9]. Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что ХГП-39 является весьма перспективным прогностическим маркером для широкого спектра заболеваний.

Материал и методы

В исследование было включено 140 больных ОА коленного сустава (85 женщин и 55 мужчин), из них

110 больных ОА в сочетании с ИБС, артериальной гипертензией (АГ), 30 пациентов ОА, страдающие ЖКБ, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении КБ СОГМА в период с 2014 по 2016гг, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил $64,2 \pm 0,98$ года, средняя длительность заболевания — $6,12 \pm 0,37$ года. Диагноз ставился согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (1991). Диагноз ИБС устанавливался больным в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1979) и дополнениями Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ, Москва, 1984). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999). У 82 больных ОА наблюдались клинические и ультразвуковые признаки синовита.

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 ≤ 40 кг/м², злокачественные новообразования и иные ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, реактивный артрит и др.).

Противопоказаниями для включения больных в исследование являлись: IV рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по Kellgren, неконтролируемая АГ, застойная сердечная недостаточность, церебральные инсульты, сахарный диабет 1 типа, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, наличие вторичного ОА.

Клинические параметры оценивались путем определения:

- суммарного альго-функционального индекса Лекена в баллах;
- выраженности боли в суставах по ВАШ в покое и при ходьбе в мм;
- индексов WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) боли, скованности, функции и суммарного глобального по ВАШ в мм.

У всех пациентов оценивались клинические параметры ОА: тяжесть поражения суставов по альго-функциональному индексу Лекена; сила болевого синдрома по ВАШ; оценка функциональной недостаточности суставов, скованности и болевого синдрома по шкале WOMAC. Данные, характеризующие эти показатели в зависимости от рентгенологической стадии ОА, представлены в таблице 1.

Кровь для исследования у всех обследованных больных и лиц контрольной группы брали в одно и то же время утром натощак в диапазон времени 8.30-8.40, строго до лечения.

Исследование содержания ХГП-39 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Принцип метода основан на проведении иммуноферментного анализа в микропланшетном форма-

Таблица 1

Клинические параметры ОА в зависимости от его рентгенологической стадии

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=0,0000*
WOMAC (боль), мм	26,05±0,76	29,63±0,85; p=0,13275	41,42±0,76; p=0,0000*
WOMAC (скованность), мм	9,23±0,32	11,03±0,42; p=0,0605	15,81±0,38; p=0,0000*
WOMAC (функциональная недостаточность), мм	118,86±2,87	120,97±2,54; p=0,31	151,44±1,72; p=0,0000*
WOMAC (глобальный), мм	154,14±3,51	161,53±3,30; p=0,0298*	208,47±2,19; p=0,0000*
Боль в покое по ВАШ, мм	48,95±1,85	52,44±1,04; p=0,1858	65,36±1,13; p=0,0000*
Боль при ходьбе по ВАШ, мм	57,73±1,79	61,25±1,21; p=0,14335	73,17±1,06*; p=0,0000

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА.

Сокращения: ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ОА — остеоартроз, WOMAC — Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

те (референсные значения в диапазоне 24–125 нг/мл). Исследование содержания С-реактивного белка (СРБ) проводили методом иммунотурбидиметрии (референсные значения в диапазоне 0,0–5,0 мг/л). Исследование уровней триглицеридов (референсные значения в диапазоне 0,4–2,3 ммоль/л), холестерина (ХС) (референсные значения в диапазоне 2,9–5,2 ммоль/л), липопротеидов низкой (ЛНП) (референсные значения в диапазоне 0–3,4 ммоль/л) и высокой плотности (ЛВП) (референсные значения в диапазоне 0–1,5 ммоль/л) выполняли с помощью ферментативного фотометрического теста. На основании полученных данных подсчитывался коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛНП}) / \text{ЛВП}$.

Содержание витамина С определяли в сыворотке крови колориметрическим методом в Li-гепариновой плазме (референсные значения в диапазоне 9,7–17,7 мг/л).

Для статистической обработки полученных данных использовались программы “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 $M \pm m$. 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

У всех обследованных больных определялся повышенный уровень ХГП-39 в сыворотке крови. Наиболее высокий уровень ХГП-39 обнаружен у больных с III рентгенологической стадией ОА, особенно в случае наличия реактивного синовита. У больных с I–II стадией гонартроза отмечались меньшие уровни ХГП-39 в сравнении с пациентами с III рентгенологической стадией ОА (рис. 1, 2).

С целью выявления взаимосвязи между уровнем ХГП-39 и главными клинико-функциональными показателями больных ОА в сочетании с ИБС, АГ проведен корреляционный анализ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью клинических проявлений суставного синдрома при ОА и повышением уровня ХГП-39 в сыворотке крови. Отмечена достоверная корреляционная связь уровня ХГП-39 с WOMAC выраженности боли ($r=0,7676$, $p=0,000$), WOMAC скованности ($r=0,7037$, $p=0,000$), WOMAC функциональной недостаточности ($r=0,7623$, $p=0,000$), глобальным WOMAC ($r=0,8049$, $p=0,000$), ВАШ боли покоя ($r=0,7373$, $p=0,000$) и ВАШ боли при ходьбе ($r=0,7118$, $p=0,000$). Наиболее тесная связь установлена между индексом Лекена и ХГП-39 ($r=0,8876$, $p=0,000$).

С целью выявления взаимосвязи между уровнем ХГП-39 и главными клинико-функциональными показателями больных ОА в сочетании с ЖКБ проведен корреляционный анализ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью клинических проявлений суставного синдрома при ОА и повышением уровня ХГП-39 в сыворотке крови. Отмечена достоверная корреляционная связь уровня ХГП-39 с WOMAC выраженности боли ($r=0,8191$, $p=0,000$), WOMAC скованности ($r=0,7692$, $p=0,000$), WOMAC функциональной недостаточности ($r=0,8293$, $p=0,000$), глобальным WOMAC ($r=0,8659$, $p=0,000$), ВАШ боли покоя ($r=0,8289$, $p=0,000$) и ВАШ боли при ходьбе ($r=0,7897$, $p=0,000$). Наиболее тесная связь установлена между индексом Лекена и ХГП-39 ($r=0,89240$, $p=0,000$).

Из 140 исследованных у 56 (40%) больных имелась третья стадия ОА коленных суставов (ОАКС),

Рис. 1. Оценка показателей ХГП-39 у больных ОА в сочетании с ИБС, АГ.

Рис. 2. Оценка показателей ХГП-39 у больных ОА в сочетании с ЖКБ.

Таблица 2

**Сравнительная концентрация аскорбиновой кислоты в крови
у пациентов с ОА и у лиц здоровой группы с референтным интервалом**

	Больные ОА			Здоровые добровольцы	Референтный интервал
	I стадия	II стадия	III стадия		
Аскорбиновая кислота	12,13±0,46 (n=32)	10,42±0,25* (n=52)	7,85±0,24* (n=56)	12,17±0,23 (n=30)	N 9,7-17,7 мг/л

Примечания: * — $p=0,000$ — по сравнению со здоровыми добровольцами; n — число обследованных.

Сокращение: ОА — остеоартроз.

Таблица 3

Оценка липидного спектра у больных ОАКС в сочетании с ИБС, АГ

Показатель	ХС	ЛНП	ЛВП	Триглицериды	КА
I стадия	5,03±0,10	3,43±0,03	1,26±0,01	1,71±0,17	2,94±0,10
I стадия с синовитом	5,35±0,06	3,50±0,00	1,24±0,02	2,26±0,06	3,23±0,08
I стадия без синовита	4,57±0,10	3,32±0,05	1,28±0,01	0,92±0,19	2,53±0,10
II стадия	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	5,64±0,07 $p=0,0049^*$	3,59±0,01 $p=0,0000^*$	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	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	6,61±0,08 $p=0,0000^*$	3,84±0,03 $p=0,0000^*$	1,20±0,01 $p=0,0043^*$	2,66±0,03 $p=0,0000^*$	4,51±0,08 $p=0,0000^*$
III стадия с синовитом	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 $p=0,0000^*$	4,70±0,07 $p=0,0000^*$
III стадия без синовита	6,19±0,13 $p=0,0000^*$	3,66±0,03 $p=0,0000^*$	1,21±0,01 $p=0,0005^*$	2,44±0,04 $p=0,0000^*$	4,09±0,11 $p=0,0000^*$

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА.

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОА — остеоартроз, ХС — холестерин.

Таблица 4

Уровни ХГП-39, СРБ, СОЭ и ХС у пациентов с I стадией ОА в сочетании с ИБС, АГ

Пациенты	ХГП-39, нг/мл	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	ХС, ммоль/л	КА	Витамин С, мг/л
Все больные	65,28±1,99	5,06±0,10	15,05±0,58	5,03±0,10	2,94±0,10	12,06±0,03
Больные с синовитом	71,02±2,1	5,36±0,08	17,00±0,28	5,35±0,06	3,23±0,08	12,0±0,04
Больные без синовита	56,99±1,15	4,62±0,11	12,22±0,57	4,57±0,10	2,53±0,10	12,14±0,03

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин.

у 52 (37,1%) — вторая стадия, а у 32 (22,9%) больных первая стадия болезни. Сравнительный анализ полученных значений показал, что у больных с III ста-

дией гонартроза отмечено достоверное уменьшение концентрации витамина С. У пациентов с I и II стадией ОАКС содержание аскорбиновой кислоты бы-

ло в пределах нормальных показателей, однако оно приближалось к нижним границам референтного интервала ($N\ 9,7-17,7$ мг/л) (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты липидного спектра пациентов с ОА в сочетании с ИБС, АГ.

В таблицах 3-5 представлены средние значения уровней ХГП-39, СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ХС и КА у больных с различными рентгенологическими стадиями ОА в сочетании с ИБС, АГ.

Выявлено достоверное увеличение содержания СРБ в сыворотке крови пациентов с II и III стадиями

ОА в сочетании с ИБС, АГ по сравнению с больными с I стадией гонартроза. Также у пациентов с II и III стадиями ОА отмечено повышение уровней СОЭ, ХС и КА. Следует отметить отсутствие достоверного увеличения уровней СОЭ и КА у больных с II стадией ОА, протекающего без явлений синовита. ХГП-39 ($p=0,0000$), СРБ ($p=0,0000$), СОЭ ($p=0,0093$), ХС ($p=0,0000$), КА ($p=0,0000$), витамин С ($p=0,0000$) имели достоверность различий в сравнении показателями первой стадии ОАКС вне зависимости от наличия воспалительных явлений в суставах (табл. 6).

Таблица 5

Уровни ХГП-39, СРБ, СОЭ и ХС у пациентов со II стадией ОА в сочетании с ИБС, АГ

Пациенты	ХГП-39, нг/мл	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	ХС, ммоль/л	КА	Витамин С, мг/л
Все больные	$87,64 \pm 1,79$ $p=0,0000^*$	$5,37 \pm 0,06$ $p=0,0173^*$	$15,66 \pm 0,52$ $p=0,0393$	$5,34 \pm 0,07$ $p=0,0026^*$	$3,22 \pm 0,12$ $p=0,0801$	$10,10 \pm 0,09$ $p=0,0001^*$
Больные с синовитом	$93,79 \pm 2,97$ $p=0,0000^*$	$5,59 \pm 0,06$ $p=0,0344^*$	$18,43 \pm 0,37$ $p=0,0056^*$	$5,64 \pm 0,07$ $p=0,0049^*$	$3,65 \pm 0,06$ $p=0,0002^*$	$10,09 \pm 0,13$ $p=0,0002^*$
Больные без синовита	$82,86 \pm 1,43$ $p=0,0000^*$	$5,2 \pm 0,07$ $p=0,0002^*$	$13,50 \pm 0,39$ $p=0,073$	$5,10 \pm 0,08$ $p=0,0003^*$	$2,89 \pm 0,16$ $p=0,146$	$10,11 \pm 0,12$ $p=0,0000^*$

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА (см. табл. 3).

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ОА — остеоартроз, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин.

Таблица 6

Уровни ХГП-39, СРБ, СОЭ и ХС у пациентов с III стадией ОА в сочетании с ИБС, АГ

Пациенты	ХГП-39, нг/мл	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	ХС, ммоль/л	КА	Витамин С, мг/л
Все больные	$192,22 \pm 6,52$ $p=0,0000^*$	$6,58 \pm 0,09$ $p=0,0000^*$	$19,25 \pm 0,69$ $p=0,00935^*$	$6,61 \pm 0,08$ $p=0,0000^*$	$4,51 \pm 0,08$ $p=0,0000^*$	$7,43 \pm 0,14$ $p=0,0000^*$
Больные с синовитом	$211,28 \pm 5,91$ $p=0,0000^*$	$6,84 \pm 0,06$ $p=0,0000^*$	$21,48 \pm 0,52$ $p=0,0000^*$	$6,8 \pm 0,07$ $p=0,0000^*$	$4,7 \pm 0,07$ $p=0,0000^*$	$7,33 \pm 0,20$ $p=0,0000^*$
Больные без синовита	$148,92 \pm 5,09$ $p=0,0000^*$	$6,01 \pm 0,15$ $p=0,0000^*$	$14,18 \pm 0,5$ $p=0,0187^*$	$6,19 \pm 0,13$ $p=0,0000^*$	$4,09 \pm 0,11$ $p=0,0000^*$	$7,65 \pm 0,07$ $p=0,0000^*$

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА (см. табл. 3).

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ОА — остеоартроз, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин.

Таблица 7

Оценка липидного спектра у больных ОАКС в сочетании с ЖКБс

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

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА.

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОА — остеоартроз, ХС — холестерин.

Таблица 8

Уровни ХГП-39, СРБ, СОЭ и ХС у пациентов с I стадией ОА в сочетании с ЖКБ

Пациенты	ХГП-39, нг/мл	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	ХС, ммоль/л	КА	Витамин С, мг/л
Все больные	56,99±1,15	4,89±0,14	14,00±1,03	5,23±0,17	3,11±0,14	12,14±0,01
Больные с синовитом	56,68±4,34	4,95±0,25	17,5±0,5	5,33±0,04	3,24±0,2	12,14±0,03
Больные без синовита	57,07±1,16	4,88±0,18	13,00±1,02	5,2±0,21	3,07±0,18	12,14±0,01

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин.

Таблица 9

Уровни ХГП-39, СРБ, СОЭ и ХС у пациентов с II стадией ОА в сочетании с ЖКБ

Пациенты	ХГП-39, нг/мл	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	ХС, ммоль/л	КА	Витамин С, мг/л
Все больные	82,86±1,43 p=0,0000*	5,41±0,04 p=0,0584	17,72±0,40 p=0,0427*	5,56±0,11 p=0,4418	3,60±0,07 p=0,0723	10,44±0,10 p=0,0000*
Больные с синовитом	84,56±1,53 p=0,0000*	5,44±0,05 p=0,0001*	18,21±0,41 p=0,0172*	5,7±0,1 p=0,1386	3,6±0,06 p=0,0078*	10,45±0,13 p=0,0000*
Больные без синовита	76,9±1,15 p=0,0000*	5,29±0,04 p=0,1168	16,00±0,58 p=0,0681	5,09±0,22 p=0,7449	3,6±0,29 p=0,1368	10,41±0,07 p=0,0000*

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА (см. табл. 8).

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ОА — остеоартроз, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин.

Таблица 10

Уровни ХГП-39, СРБ, СОЭ и ХС у пациентов с III стадией ОА в сочетании с ЖКБ

Пациенты	ХГП-39, нг/мл	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	ХС, ммоль/л	КА	Витамин С, мг/л
Все больные	148,92±5,09 p=0,0000*	6,03±0,08 p=0,0047*	20,55±0,68 p=0,0145*	6,55±0,12 p=0,0159*	4,60±0,21 p=0,0148*	7,69±0,04 p=0,0000*
Больные с синовитом	157,0±3,49 p=0,0000*	6,1±0,1 p=0,0000*	21,75±0,37 p=0,0000*	6,72±0,1 p=0,0000*	4,89±0,2 p=0,0000*	7,68±0,06 p=0,0000*
Больные без синовита	127,22±6,15 p=0,0000	5,83±0,04 p=0,0093*	17,33±0,33 p=0,0289*	6,1±0,11 p=0,0317*	3,83±0,08 p=0,0295*	7,72±0,07 p=0,0000*

Примечание: * — достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА (см. табл. 8).

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ОА — остеоартроз, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХГП-39 — хрящевой гликопротеин-39, ХС — холестерин.

Для выявления взаимосвязи между уровнями ХГП-39 с другими изученными показателями произведен был корреляционный анализ. Отмечена достоверная корреляционная связь содержания ХГП-39 с уровнями СРБ ($r=0,8949$, $p=0,000$), СОЭ ($r=0,6925$, $p=0,000$), ХС ($r=0,8970$, $p=0,000$) и КА ($r=0,8269$, $p=0,000$). При увеличении данных показателей увеличивалась и концентрация ХГП-39 в сыворотке крови, что свидетельствует о прямой корреляционной зависимости. Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между ХГП и витамином С ($r=-0,9400$, $p=0,000$).

В таблице 7 представлены результаты липидного спектра у больных ОАКС в сочетании с ЖКБ.

В таблицах 8-10 представлены средние значения уровней ХГП-39, СРБ, СОЭ, ХС и КА у больных с различными рентгенологическими стадиями ОА в сочетании с ЖКБ.

Достоверное увеличение показателей, таких как ХГП-39 ($p=0,0000$), СОЭ ($p=0,0427$), витамин С ($p=0,0000$), выявлено у больных со второй стадией ОАКС в сочетании с ЖКБ в сравнении с показателями первой стадии. ХС ($p=0,4418$), КА ($p=0,0723$), СРБ ($p=0,0584$) не имели статистически значимых

изменений. У пациентов со второй стадией ОАКС, протекающего без воспалительных изменений, достоверность результатов имела лишь у таких показателей, как ХГП-39 ($p=0,0000$) и витамин С ($p=0,0000$), а СРБ ($p=0,1168$), СОЭ ($p=0,0172$), ХС ($p=0,7449$) и КА ($p=0,1368$) не имели достоверных изменений. Однако у пациентов с воспалительными изменениями в суставах достоверность данных параметров имела, за исключением общего ХС крови ($p=0,1386$) (табл. 9). Анализируя таблицу 10, у больных, имевших третью стадию гонартроза в сочетании с ЖКБ, выявлены статистически достоверные изменения всех показателей вне зависимости от воспалительных изменений в суставах: ХГП-39 ($p=0,0000$), СРБ ($p=0,0047$), СОЭ ($p=0,0145$), ХС ($p=0,0159$), КА ($p=0,0148$), витамин С ($p=0,0000$).

Для выявления взаимосвязи между уровнями ХГП-39 с лабораторными показателями произведен был корреляционный анализ. Отмечена достоверная корреляционная связь содержания ХГП-39 с уровнями СРБ ($r=0,8622$, $p=0,000$), СОЭ ($r=0,7375$, $p=0,000$), ХС ($r=0,7827$, $p=0,000$) и КА ($r=0,8356$, $p=0,000$). При увеличении данных показателей увеличивалась и концен-

трация ХГП-39 в сыворотке крови, что свидетельствует о прямой корреляционной зависимости. Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между ХГП и витамином С ($r=-0,9400$, $p=0,000$).

Обсуждение

Исследования последних лет доказали, что скрытые воспаления лежат в основе наиболее опасных заболеваний человека, включая атеросклероз, диабет 2 типа и различные онкологические заболевания. Такие воспаления отличаются от острых тем, что протекают они практически бессимптомно. Скрытые воспаления также называют стерильными, т.к. основной причиной их появления являются эндогенные факторы, такие как цитокины, производимые Т-хелперами 2-го типа (Th2 цитокины), ростовые факторы, высокие концентрации глюкозы, модифицированные липопротеиды и некоторые другие [10]. Среди растворимых факторов, производимых макрофагами в очагах воспаления и опухолях и способных выступать в роли маркеров заболевания, особого внимания заслуживают хитиназоподобные белки. Они используются в качестве маркеров таких заболеваний, как солидные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, диабет и астма [7, 9, 11, 12]. ХГП-39 был обнаружен как высокоспецифичный белковый продукт хондроцитов хрящевой ткани [12]. На сегодняшний день ХГП-39 является маркером активации хондроцитов и признаком прогрессирующего остеоартрита человека. Предполагается, что ХГП-39 активирует аутоиммунные процессы, связанные с артритом, т.к. антитела к ХГП-39 обнаруживаются в крови пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. С другой стороны, важное значение в развитии ОА имеют факторы окружающей среды, в частности, алиментарный фактор. Недостаточное поступление с пищей микроэлементов, таких как селен, медь, цинк, а также витаминов С, Е, В может влиять на прогрессирование ОА. Витамин С улучшает метаболизм липидов, способ-

ствуя нормализации обмена ХС, защищает ХС и липопротеиды от окисления и тем самым препятствует развитию атеросклероза, желчных камней [13].

В работе показано достоверное повышение провоспалительного цитокина (ХГП-39) в обеих исследуемых группах. Наиболее высокая концентрация ХГП-39 была обнаружена у пациентов с ИБС, АГ в сочетании с третьей стадией гонартроза, сопровождающейся реактивным синовитом. Проведенный корреляционный анализ между ХГП-39 и главными клиническими параметрами гонартроза говорит о том, что ХГП-39 может выступать в роли маркера тяжести течения ОА. Выявленная достоверная прямая корреляционная связь между ХГП-39 и лабораторными показателями, такими как СОЭ, СРБ, ХС, КА в обеих исследуемых группах позволяет предположить связь ХГП-39 с воспалением. О низких концентрациях витамина С у больных с ИБС, АГ, ЖКБ говорится в литературных источниках. Кроме того, дефицит витамина С по данным литературы является одним из факторов риска развития ОА, что полностью сочетается с результатами настоящего исследования.

Заключение

ХГП-39 играет важную роль в развитии и течении ОА, атеросклероза, ЖКБ и может рассматриваться как провоспалительный цитокин. Выявленная низкая концентрация витамина С в сыворотке крови в обеих исследуемых группах, в частности, у больных, страдающих третьей стадией гонартроза, говорит о длительной недостаточности данного витамина, что может быть одной из причин развития и прогрессирования данных нозологий. Изученные коморбидные состояния имеют общие факторы риска, а также общие патогенетические механизмы, приводящие к развитию воспаления, преобладанию катаболических процессов.

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

Литература/References

1. Belousov YuV. Comorbidity in diseases of the digestive system. Child's health. 2012;1(36):134-6. (In Russ.) Белоусов Ю. В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы. Здоровье ребенка. 2012;1(36):134-6.
2. Ilchenko AA. Diseases of the gallbladder and bile ducts. Moscow, 2011. (In Russ.) Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М., 2011.
3. Alekseeva LI. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee joints in real medical practice. The attending physician. 2015;1:25-30. (In Russ.) Алексеева Л. И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной врачебной практике. Лечащий врач. 2015;1:25-30.
4. Nasonova VA. Osteoarthritis — the problem of polymorbidity. Consilium Medicum. 2009;11(2):5-8. (In Russ.) Насонова В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности. Consilium Medicum. 2009;11(2):5-8.
5. Nasonova VA, Mendel OI, Denisov LN, et al. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationships. Preventive medicine. 2011;1:29-37. (In Russ.) Насонова В. А., Мендель О. И., Денисов Л. Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи. Профилактическая медицина. 2011;1:29-37.
6. Shishkova VN. Obesity and osteoporosis. Osteoporosis and osteopathies. 2011;1:21-6. (In Russ.) Шишкова В. Н. Ожирение и остеопороз. Остеопороз и остеопатии. 2011;1:21-6.
7. Kzyshkowska J, Gratchev A, Goerd S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. Biomark. Insights. 2007;2:128-46.
8. Michelsen AE, Rathcke CN, Skjelland M, et al. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010;211(2):589-95.
9. Johansen JS, Schultz NA, Jensen BV. Plasma YKL-40: a potential new cancer biomarker? Future. Oncol. 2009;5(7):1065-82.
10. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol. 2010;10(12):826-37. doi:10.1038/nri2873.
11. Hartl D, Lee CG, Da Silva CA, et al. Novel biomarkers in asthma: chemokines and chitinase-like proteins. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(1):60-6. doi:10.1097/ACI.0b013e32831f8ee0.
12. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40 — an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2009;8:61. doi:10.1186/1475-2840-8-61.
13. Kraus VB, Kepler TB, Stabler T, et al. First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis. PLoS One. 2010;5(3):e9739. doi:10.1371/journal.pone.0009739.