

Кузьміна А. П.

*доктор медичних наук, професор
кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»*

Лазаренко О. М.

*аспірант кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»*

Маркова О. Я.

*кандидат медичних наук, доцент
кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»*

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ФАКТОРАМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРИТОМ

Анотація: Стаття присвячена вивченню біохімічних маркерів згортання крові у пацієнтів з остеоартритом в поєднанні з остеопенією чи гіперурикемією, які потенційно здатні підвищувати ризик розвитку негативних серцево-судинних подій.

Анотация: Статья посвящена изучению биохимических маркеров свертывания крови у пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопенией или гиперурикемией, которые потенциально способны повышать риск развития негативных сердечно-сосудистых событий.

Summary: The article is devoted to the study of biochemical markers of blood coagulation in patients with osteoarthritis, in combination with osteopenia or hyperuricemia, which are potentially able to increase the risk of developing negative cardiovascular events.

Вступ. За останніми даними, 15% населення світу страждають захворюваннями суглобів. Більш ніж 39 мільйонів європейців і більш ніж 20 мільйонів американців мають остеоартрит (ОА). Прогнозують, що до 2020 року ці цифри подвоються [1]. До 65-річного віку у 80% населення присутні рентгенологічні ознаки ОА, а у 60% – симптоми ОА [2].

При ОА відбувається локальна і системна активація коагуляційних та антикоагуляційних механізмів [3].

Припускають, що одним з ключових механізмів запалення при ОА є активація тромбіну різними хемокінами/цитокінами через інгібітор активатора плазміногену (PAR-1). Підтвердженням цього є те, що тромбін (синовіальної рідини) пацієнтів з ОА, опосередкований утворенням прозапальних факторів і виступає маркером синовіту. Відомо, що тромбін приймає участь у активації тромбоцитів та ендотеліальних клітин. Активна форма тромбіну стимулює осадження фібрину, таким чином, впливаючи на запалення, і активує трансглутаміназний фактор XIIIa для перетворення розчинного фібриногену в нерозчинний згусток фібрину. Фібрин зв'язується з α/β -інтегринами, тим самим, сприяючи адгезії та міграції лейкоцитів в зону запалення. Водночас здійснюється агрегація тромбоцитів завдяки активації протеїназо-активованих рецепторів (ПАР), які розташовуються на поверхні останніх [3]. Роль тромбоцитів у запальному процесі беззаперечна. Дегрануляція тромбоцитів призводить до вивільнення різних факторів росту та хемоатрактантів, що впливають на метаболізм кісток.

Sharif P. S. та Abdollahi M. продемонстровано, що запалення та окислювальний стрес тісно пов'язані з патогенезом ОА та остеопорозу. Проте до кінця даний процес не є повністю зрозумілим [4].

На протидію факторам згортання виступають специфічні протеолітичні ферменти, залучені в різні основні біологічні процеси. Під час руйнування суглобів при ОА, плазмін безпосередньо розщеплює позаклітинну матрицю (ПКМ) або опосередковано, шляхом активації іншого протеолітичного ферменту [5]. Активатор плазміногену урокіназного типу (uPA) активується після зв'язування із рецептором урокіназного активатора плазміногену (uPAR), який є важливим регулятором протеолізу ПКМ. Плазмін розщеплює та активує матричні металопротеїнази (ММР), які секретуються як неактивні проферменти, такі як ММР-9 та ММР-13 [6]. Крім того, ММР-13, відома як колагеназа 3, вважається основним ферментом, який викликає ерозію хрящів при ОА. Pérez-García S. та ін. припускають, що наявність ранніх та пізніх медіаторів запалення, таких як інтерлейкіну (IL)-1 β та фібронектину, призводить до зростання рівня ММР [5].

Біохімічні маркери є, певною мірою, потенційними чинниками ризику негативних наслідків. На наш погляд, фактори згортання крові можуть бути потужними негативними детермінантами. Накопичення фібрину(огену) через дефіцит плазміну(огену) може стати суттєвим поштовхом до серцево-судинних катастроф. Актуальним залишається питання взаємозв'язку між ОА та серце-

во-судинними захворюваннями, їх спільні фактори ризику та основні патофізіологічні механізми.

Мета дослідження – визначити біохімічні маркери згортання крові, які за умови ОА поєднаного з низкою факторів, посилюють ризик негативних серцево-судинних подій.

Матеріали і методи дослідження. У дане дослідження було включено 62 пацієнта (50 пацієнтів чоловічої статі та 12 хворих жіночої статі), які страждають на ОА колінних суглобів (в тому числі 11 пацієнтів після ендопротезування). Середній вік пацієнтів склав $58,3 \pm 2,2$ років. Тривалість захворювання на ОА становила $7,6 \pm 1,8$ років. Діагноз ОА встановлювався відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв Американської колегії ревматологів. Пацієнти були поділені на групи: контрольна група, група пацієнтів з ОА у поєднанні з гіперурикемією та остеопенією (за результатами мінеральної щільності кісток (МЩК)). У групах проводилося вивчення демографічних та лабораторних показників: функціональний стан тромбоцитів, рівні фібриногену, D-димеру та антитромбіну III (АТІІІ), МЩК. Крім того, був проведений кореляційний аналіз для оцінки взаємозв'язку між функціональним станом тромбоцитів та рівнем C-реактивного протеїну (СРП). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6.1.

Результати дослідження. При аналізі даних лабораторного дослідження було виявлено, що кількість тромбоцитів та середній обсяг тромбоцитів (MPV) були пов'язані з функціями та активністю тромбоцитів у хворих на ОА у поєднанні з гіперурикемією. Найбільш вагомий внесок цих клітин у процесі згортання крові відзначався у пацієнтів після ендопротезування. Тоді як, найменші значення MPV були зареєстровані в групі пацієнтів з остеопенією відносно таких в контрольній групі. Нами окреслено зв'язок між MPV та факторами запалення (СРП), що не суперечить даним літератури. В дослідженнях Gasraayan A. Y. та Chu S. G. встановлено, що MPV асоціюється з запальними та серцево-судинними захворюваннями, відповідно [7]. Слід зауважити, що існує обмежена кількість досліджень, що оцінюють зв'язок між MPV та функціональним станом тромбоцитів. Ми намагалися дослідити взаємозв'язок між MPV, факторами запалення і згортання та гіперурикемією.

Ефекти тромбоцитів, що відіграють важливу роль у запаленні та тромбогенних ситуаціях, як і раніше, невідомі. Можна припустити, що сааме тромбоцити вивільняють велику кількість локальних запальних цитокінів у ділянці запалення. Крім того слід зауважити, що через виділені цитокіни вони викликають активацію інших запальних клітин [8].

Дослідження показали, що IL-6 і фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) серед запальних цитокінів, що виділяються тромбоцитами, відіграють важливу роль у розвитку остеопенії [9]. Лікування направлене проти тромбоцитів призводить до втрати кісткової маси [7]. Крім того, в умовах гіперурикемії стимулюються NLRP3-інфламасоми, спри-

яючи утворенню IL-1 β , який посилює здатність тромбоцитів до агрегації [10].

Наявність гіперурикемії може служити фоном, на якому збільшується перичелюлярний вміст урату, наприклад, при загибелі хондроцитів, сприяти місцевому утворенню кристалів на мікроскопічному рівні [10]. Останнє, певною мірою, може відбиватися на процесі згортання крові. Так у пацієнтів з ОА та гіперурикемією визначався підвищений рівень фібриногену на 32%, D-димеру та знижений рівень АТ ІІІ на 18%, плазміногену на 21%. На рівень факторів згортання крові також впливали загальні чинники: ожиріння, вік та наявність в анамнезі оперативного втручання. Проте, зв'язок між гіперурикемією та гіперкоагуляцією спостерігався навіть у пацієнтів без ожиріння. Останнє свідчить про те, що ожиріння недостатньо, щоб повністю пояснити таку асоціацію. Оскільки гіперурикемія, певним чином, сприяє тяжкості ОА не виключається її вплив на активність факторів згортання крові.

Запалення було визнано фактором ризику, що посилює розвиток негативних серцево-судинних подій. Несприятливий зв'язок факторів запалення з гіперурикемією сприяє розвитку гіперкоагуляції, а ожиріння стимулює розвиток ОА за рахунок збільшення механічного навантаження.

Накопичення фібриногену через дефіцит плазміногену підвищує ризик негативних серцево-судинних наслідків, оскільки гіперкоагулятивні і гіперзапальні стани є невід'ємними складовими частинами багатьох хронічних захворювань. Продукція цитокінів та розвиток запального процесу, які супроводжують ОА, сприяють ураженню судин та розвитку атеросклерозу, що полягають в основі багатьох серцево-судинних захворювань. Епідеміологічні дослідження показали наявність зв'язку між ОА та більшістю традиційних серцево-судинних факторів ризику, включаючи артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, гіперхолестеринемію та ожиріння [11].

Важливо відзначити, що підвищена поширеність серцево-судинних захворювань при ОА може впливати на варіанти та результати лікування пацієнтів. Іншим важливим фактором, який слід врахувати при взаємозв'язку між остеоартритом і серцево-судинними захворюваннями, є використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які, як відомо, збільшують ризик розвитку серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії та інсульту [12]. У пацієнтів з ОА вдвічі частіше розвивається ішемічна хвороба серця та серцева недостатність [11].

Підвищення рівня фібриногену спостерігається при деяких хронічних станах, які пов'язані з остеопорозом, а фібрин сприяє місцевому запаленню *in vivo*. Зворотній кореляційний зв'язок між фібриногеном та МЩК ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а також позитивна кореляція між фібриногеном та СРП ($r = 0,31$, $p < 0,01$) є підтвердженням існуючого впливу між ними. Слід зауважити, що кореляція між фібриногеном і МЩК залишається значущою навіть після корекції таких факторів як вік і ІМТ. За даними

Wang H. та ін. ішемія кістки знижує трофіку хряща та індукує множинні кісткові інфаркти. Даний ефект ішемії кістки є одним з потенційних пояснень взаємозв'язку між ОА та серцево-судинними захворюваннями [2].

Висновки. В даному дослідженні виявлено взаємозв'язок між MPV, CRP, фібриногеном, плазміногеном та сечовою кислотою. Не виключено, що запалення, гіперкоагуляція та гіперурикемія є складовими частинами ОА та факторами, які підвищують ризик розвитку негативних серцево-

судинних подій. Доведено, що при зміні способу життя та модифікації факторів ризику, відбувається зниження смертності від ішемічної хвороби серця на 50% [11]. Оптимальна стратегія моніторингу таких пацієнтів у рекомендаціях та керівництвах до кінця не розкрита.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення патофізіологічних механізмів для кращого розуміння потенційних загальних шляхів взаємозв'язку між ОА та серцево-судинними захворюваннями на основі коагуляційних зсувів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review / Y. Zhu, M. Yuan, H. Y. Meng et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 1627-1637.
2. Wang H. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies / H. Wang, J. Bai, H. Bing // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. doi: 10.1038/srep39672.
3. The characteristics of thrombin in osteoarthritic pathogenesis and treatment / P. Y. Chou, C. M. Su, C. Y. Huang et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 407-418.
4. Sharif P. S. The role of platelets in bone remodeling / P. S. Sharif, M. Abdollahi // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 393-399.
5. Urokinase plasminogen activator system in synovial fibroblasts from osteoarthritis patients: modulation by inflammatory mediators and neuropeptides / S. Pérez-García, M. Carrión, R. Jimeno et al. // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. 18-27.
6. Smith H. W. Regulation of cell signalling by uPAR / H. W. Smith, C. Marshall // *J. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 23-36.
7. Is there any relationship between mean platelet volume, bone mineral density and vitamin d in postmenopausal women? / M. Vural, M. Mert, B. Erhan et al. // *Acta Medica Mediterranea*. – 2017. – Vol. 33. – P. 443-448.
8. Ferdous F. A comparative examination of thrombocyte/platelet immunity / F. Ferdous, T. R. Scott // *Immunol. Lett.* – 2015. – Vol. 163. – P. 32-39.
9. Osta B. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis / B. Osta, G. Benedetti, P. Miossec // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 48-51.
10. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis / R. G. Howard, J. Samuels, G. Gyftopoulos et al. // *J. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 21, №2. – P. 63-71.
11. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / A. J. Hall, B. Stubbs, M. A. Mamas et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 9. – P. 938-946.
12. Schmidt M. Cardiovascular risks associated with non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use / M. Schmidt // *Dan. Med. J.* – 2015. – Vol. 62. – P. 487-490.