

УДК 616.72 – 002-021.2-07-097:613.25

**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ТА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Л. Н. Приступа, д-р мед. наук, професор;

Н. М. Кириченко, канд. мед. наук;

О. С. Погорелова, канд. мед. наук;

О. І. Опімах, канд. мед. наук;

Н. О. Муренець, канд. мед. наук;

Т. С. Єрмоленко, студентка,

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Проведено порівняння вираженості клініко-функціональних проявів остеоартрозу та рівня прозапальних цитокінів і С-реактивного білка у хворих із нормальною масою тіла, ожирінням і метаболічним синдромом. Установлено, що наявність підвищеної маси тіла і метаболічного синдрому супроводжується більшою вираженістю суглобовим синдромом, сприяє підвищенню рівня прозапальних цитокінів і С-реактивного білка, що підкреслює роль не лише ожиріння, а й метаболічних порушень у формуванні запальної реакції при поєднанні цих патологій.

Ключові слова: остеоартроз, ожиріння, метаболічний синдром, цитокіни, С-реактивний білок.

ВСТУП

Остеоартроз (ОА) – поширене захворювання, частота якого зростає з віком [1]. Одним із чинників виникнення ОА є ожиріння [2; 3]. Згідно з останніми даними ВООЗ більше 1,6 мільярда дорослих людей мають надлишкову вагу і 400 мільйонів – ожиріння [2]. В осіб, старших 45 років, поширеність ожиріння становить 52 %, а зайвої маси тіла – 33 %. Зростання маси тіла призводить до збільшення захворюваності та смертності від ССЗ, ЦД II типу, сонного нічного апное, деяких новоутворень та ОА [3; 4]. Взаємозв'язок між високим індексом маси тіла (ІМТ) та ОА є вивченим і доведеним [5; 6; 7]. Ожиріння як фактор ризику ОА не обмежується лише виникненням ОА в опорних суглобах, на які безпосередньо відбувається перенавантаження вагою. Розвиток ОА в неопорних суглобах дозволяє припустити наявність інших механізмів, пов'язаних з ожирінням, здатних впливати на метаболізм хрящової і кісткової тканин [8]. Жирова тканина вважається ендокринним органом, що продукує велику кількість факторів, у тому числі прозапальні цитокіни та адипокіни (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин тощо). Адипокіни проявляють плеiotропні функції опосередковано через системи гемостазу, ліпідного і вуглеводного обміну, регуляції артеріального тиску, чутливості до інсуліну, формування кісток і ангіогенезу [9]. Так, останні дані свідчать, що порушення регуляції ліпідів може бути одним із патофізіологічних механізмів ОА [10]. Була

запропонована гіпотеза про роль атеросклерозу в прогресуванні ОА за рахунок розвитку судинної дисфункції в субхондральній частині кістки, що може прискорити ОА або шляхом зміни метаболізму хряща, або безпосередньо через вплив на ішемізовану кістку [11]. Недавні епідеміологічні дослідження продемонстрували збільшення захворюваності на ОА у хворих на метаболічний синдром (МС) [12]. З іншого боку, встановлено наявність МС у 59 % хворих на ОА і у 23 % без ОА [13].

МЕТА РОБОТИ

Зважаючи на велику поширеність асоціації ОА із ожирінням та МС, метою нашого дослідження було вивчення клініко-функціональних особливостей ураження суглобів та рівні маркерів запалення у таких.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 135 хворих на ОА II–III рентгенологічних стадій, які були поділені на 3 групи. I групу склали 42 хворих із нормальною масою тіла (НМТ), II – 37 хворих на ОА із ожирінням і III – 56 хворих на ОА із МС. Ожиріння діагностували згідно із критеріями ВООЗ (1999) при ІМТ > 30 кг/м², а вісцеральний тип – при ОТ/ОС для чоловіків > 0,9, для жінок > 0,85. З метою детальної оцінки вираженості ожиріння вивчали показники об'ємів загальної (ОЗЖТ) та вісцеральної жирової тканини (ОВЖТ) за спеціальними формулами [14]. МС установлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999) у разі виявлення трьох і більше з наведених критеріїв: абдомінальне ожиріння (окружність талії: для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см); рівень тригліцеридів (ТГ) 1,7 ммоль/л; рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ): < 1,0 ммоль/л для чоловіків, < 1,3 ммоль/л для жінок; артеріальний тиск (АТ) > 140/90 мм рт. ст.; гіперглікемія натще 6,1 ммоль/л; мікроальбумінурія. За наявності ЦД II типу чи порушень толерантності до глюкози для діагностики МС достатньо двох із перелічених критеріїв. Контрольну групу склали 24 практично здорових особи із НМТ.

Обстеження включало загальноприйняті методи, оцінку больової чутливості за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), визначення індексів Лекена та WOMAC. СРБ визначали за допомогою наборів реагентів Biomerica (США) методом імуноферментного аналізу згідно з методикою виробника (чутливість 0,1 мг/л). Визначення вмісту цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α) у сироватці крові проводили з використанням наборів ТЗОВ «Протеїновий контур» (Росія) і ТЗОВ «Укрмедсервіс» (Україна) згідно з методикою виробника.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2000 (дог. № 8318137 від 28.05.2008).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення антропометричних показників в обстежених хворих подані в таблиці 1.

У хворих на ОА із ожирінням (II група) частіше спостерігалось ураження колінних суглобів (80,8 %), кульшових (41,2 %), плечових (30,4 %), гомілково-ступневих (23,9 %), дистальних (22,4 %) та проксимальних (18,6 %) суглобів кистей рук, ніж у пацієнтів I групи. Аналіз локалізації ураження суглобів серед хворих на ОА із МС (III група) показав, що колінні суглоби на 14,6 %, кульшові – на 8,6 %, плечові – на 3,8 %, гомілково-ступневі – на 7,8 %, суглоби кистей рук дистальні – на 6,6 % та проксимальні – на 8,6 % у них уражались частіше, ніж у пацієнтів II групи. Дефігурація суглобів у хворих усіх груп спостерігалася переважно у суглобах нижніх кінцівок. Причому частота дефігурації колінних та гомілково-ступневих суглобів у хворих

на ОА із МС була вірогідно вищою порівняно з хворими із НМТ та ожирінням ($p_{I-III} < 0,05$; $p_{II-III} < 0,05$).

Таблиця 1 – Антропометричні показники у хворих на остеоартроз

Показник, одиниця вимірювання	I група, n = 42	II група, n = 37	III група, n = 56
ЗОЖТ, л	22,8±0,19	40,8±0,23*	48,6±0,26**
ОВЖТ, л	0,85±0,04	3,2±0,06*	3,9±0,07**
ОПЖТ, л	21,9±0,19	38,19±0,24*	49,3±0,26**
МЖТ, кг	21,0±0,18	37,6±0,24*	42,8±0,25**
МБЖТ, кг	51,7±0,13	58,4±0,22*	69,4±0,31**
ІМТ, кг/м ²	22,3±0,27	33,7±0,33*	38,4±0,37**
* Вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між показниками I та II груп.			
** Вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між показниками II та III груп			

Порівняльне вивчення функціональних змін у колінних суглобах за допомогою індексу Лекена показало, що більш тяжким виявився ОА у хворих із МС порівняно із хворими на ОА із ожирінням та з НМТ ($p_{I-II} < 0,05$; $p_{II-III} < 0,05$) (табл. 2).

Індекс Лекена у хворих III групи був вищим за такий у хворих II групи ($p_{I-III} < 0,05$) та порівняно з пацієнтами I групи ($p_{I-III} < 0,05$). За індексом болю за ВАШ при рухах у хворих II групи він був вищим порівняно з I групою ($p_{I-II} < 0,05$), а у пацієнтів III групи – порівняно з II ($p_{II-III} < 0,01$). Вираженість больового синдрому у спокої за ВАШ у пацієнтів III групи перевищувала таку у хворих I ($p_{I-III} < 0,01$) та II груп ($p_{II-III} < 0,01$).

Таблиця 2 – Оцінка функціональних змін у суглобах

Показник	I група, n = 42	II група, n = 37	III група, n = 56
Тест Лекена, бали	8,8±0,28	15,3±0,24*	17,3±0,25**
ВАШ при рухах, см	4,8±0,11	5,7±0,06*	7,1±0,06**
ВАШ у спокої, см	1,2±0,05	1,9±0,05*	2,8±0,06**
* Вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між показниками I та II груп.			
** Вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між показниками II та III груп			

За тестом WOMAC у пацієнтів II групи вираженість больового синдрому та скутість були вищими порівняно з хворими I групи ($p_{I-II} < 0,05$), а у пацієнтів III групи - порівняно з такими показниками в I і II групах ($p_{I-III} < 0,05$; $p_{II-III} < 0,05$) (табл. 3). Рівень активності у хворих I і II груп був ідентичним, тоді як у пацієнтів III групи – зниженим ($p_{II-III} < 0,05$).

Таблиця 3 – Функціональні зміни у колінних суглобах за шкалою WOMAC

Показник	I група, n = 42	II група, n = 37	III група, n = 56
Больовий синдром	47,3±0,97	55,4±0,77*	68,4±0,84**
Скутість	53,4±0,84	56,8±0,54*	61,4±0,68**
Активність	50,6±0,86	50,9±0,76	55,8±0,78**
* Вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між показниками I та II груп.			
** Вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між показниками II та III груп			

Результати вивчення вмісту прозапальних цитокінів, які найбільше залучені в патогенез ОА, наведені у табл. 4. Рівень ІЛ-1 у хворих на ОА із НМТ був підвищеним в 1,9 раза порівняно зі здоровими ($p < 0,001$), за наявності ожиріння – в 4,1 раза ($p < 0,001$), а у пацієнтів із МС – в 4,7. Високий вміст ІЛ-1 у сироватці крові свідчить про системний характер запалення у хворих на ОА, інтенсивність якого вища за наявності асоціації ОА і ожиріння та ОА і МС. Гіперекспресія прозапального цитокіну ІЛ-1 призводить до індукування процесу запалення і дегградації суглобового хряща [2; 15].

Рівень ІЛ-6 у хворих I групи був вищим в 1,6 раза ($p < 0,01$), у пацієнтів II групи – у 2,6 раза, а у хворих III групи – у 3,3 раза порівняно із показником контролю ($p < 0,001$). Наявність високого рівня ІЛ-6 у хворих на ОА із ожирінням та МС доводить роль вісцерального ожиріння в ініціації та підтриманні системного запалення, оскільки ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [16].

Таблиця 4 – Вміст прозапальних цитокінів і С-реактивного білка у хворих на остеоартроз

Показник	Контроль, n = 20	I група, n = 20	II група, n = 22	III група, n = 23
ІЛ-1 , пг/мл	15,6±0,51	29,5±3,44*	63,9±3,06**	73,6±3,1***
ІЛ-6, пг/мл	4,6±0,39	7,2±0,82*	11,9±0,96**	15,4±1,02***
ФНП- , пг/мл	5,3±0,42	10,9±1,91*	17,6±2,44**	25,8±2,52***
СРБ, мг/л	4,6±0,11	5,3±0,28*	7,2±0,38**	11,6±0,42***
* Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з контролем. ** Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно між I та II групами. *** Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно між II та III групами				

Дослідження вмісту ФНП- показало, що у хворих I групи його рівень зростає у 2 рази ($p < 0,01$), II групи – у 3,3 раза, а III – майже у 5 разів порівняно зі здоровими ($p < 0,001$). Відомо, що ФНП- має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення і тканинного пошкодження при ОА, стимулює продукцію фактора активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, 6, 8 тощо). ФНП- індукує проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену і протеогліканів [16; 17]. Описані механізми можливого впливу ФНП- на компоненти гомеостазу, запалення та опорно-рухового апарату можуть підтримувати дегенеративні та запальні процеси у суглобах.

Одним із найінформативніших та чутливих маркерів активності запального процесу є СРБ, який стимулює експресію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 , ІЛ-1 , ІЛ-6, ФНП-), хемокинів, активує функцію імунокомпетентних клітин, експресію адгезивних молекул, що активує запальний каскад [16]. Дослідження вмісту СРБ показало його збільшення у хворих I групи на 15 %, II групи – на 57 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів III групи – у 2,5 раза порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражений запальний синдром у хворих цієї групи, оскільки сироватковий рівень СРБ є маркером системного запалення у хворих з ожирінням і МС [2]. У пацієнтів із ОА та ожирінням встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між СРБ та ІМТ ($r = 0,57$; $p < 0,05$), між СРБ та ОВЖТ ($r = 0,59$; $p < 0,05$), а у пацієнтів із ОА та МС ($r = 0,62$; $p < 0,05$) та ($r = 0,63$; $p < 0,05$) відповідно. Таким чином, підвищення маркерів системного запалення та їх тісний зв'язок із ІМТ та ОВЖТ доводять патогенетичний зв'язок між ожирінням, метаболічним синдромом та ОА.

ВИСНОВКИ

1. Наявність МС та ожиріння негативно впливають на вираженість суглобового синдрому у хворих на ОА шляхом підвищення вираженості больового синдрому в спокої і при навантаженні, скутості, обмеженням активності, причому максимально виражені функціональні зміни у хворих на ОА із МС.

2. Одним із механізмів обтяжливого впливу ожиріння та МС на перебіг ОА є підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- та СРБ.

Перспективним є подальше вивчення патогенетичних механізмів взаємозв'язку МС та ОА з метою модифікації лікування даної асоціації захворювань.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И АКТИВНОСТЬ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л. Н. Приступа, Н. Н. Кириченко, О. С. Погорелова, А. И. Опимах, Н. О. Муренец, Т. С. Ермоленко,

Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы

Проведено сравнение выраженности клинико-функциональных проявлений остеоартроза и уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных с нормальной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом. Установлено, что наличие повышенной массы тела и метаболического синдрома сопровождается более выраженным суставным синдромом, содействует повышению уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, что подчеркивает роль не только ожирения, но и метаболических нарушений в формировании воспалительных реакций при сочетании этих патологий.

Ключевые слова: остеоартроз, ожирение, метаболический синдром, цитокины, С-реактивный белок.

COMPARISON OF CLINICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS WITH LEVELS OF SYSTEMIC PROINFLAMMATORY FACTORS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME

L. N. Prystupa, N. N. Kyrychenko, O. S. Pogorelova, A. I. Opimakh, N. O. Murenets, T. S. Ermolenko

Medical Institute of Sumy State University, Sumy

A comparison of the severity of clinical and functional manifestations of osteoarthritis with levels of proinflammatory cytokines and C-reactive protein in patients with normal body weight, obesity and metabolic syndrome was done. It was determined that in the presence of overweight and metabolic syndrome is accompanied by more pronounced articular syndrome, elevated levels of inflammatory cytokines and C-reactive protein. This emphasizes both the role of obesity and metabolic disorders in the formation of inflammatory reactions in the combination of these pathologies.

Key words: osteoarthritis, obesity, metabolic syndrome, cytokines, C-reactive protein.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bierma-Zeinstra S. M. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis / S. M. Bierma-Zeinstra, B. W. Koes // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 78–85.
2. Haslam D. W. Obesity / D. W. Haslam, W. P. James // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1197–1209.
3. Miller G. D. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy / G. D. Miller, B. J. Nicklas, R. F. Loeser // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 644–651.
4. Aronne L. J. Overweight and obesity: key components of cardiometabolic risk / L. J. Aronne, K. K. Isoldi // *Clin. Cornerstone.* – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 29–37.
5. Pathophysiological relevance of peroxisome proliferators activated receptors (PPAR) to joint diseases – the pro and con of agonists / J. Y. Jouzeau, D. Moulin, M. Koufany [et al.] // *J. Soc. Biol.* – 2008. – Vol. 202, № 4. – P. 289–312.
6. Magliano M. Obesity and arthritis / M. Magliano // *Menopause Int.* – 2008. – Vol. 14. – P. 149–154.

7. Miller G. D. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy / G. D. Miller, B. J. Nicklas, R. F. Loeser // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 644–651.
8. Aspden R. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism / R. Aspden, B. Scheven, J. Hutchison // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1118–1120.
9. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / S. Margetic, C. Gazzola, G. G. Pegg [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1407–1433.
10. Aspden R. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism / R. Aspden, B. Scheven, J. Hutchison // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1118–1120.
11. Conaghan P. G. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? / P. G. Conaghan, H. Vanharanta, P. A. Dieppe // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1539–1541.
12. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted / P. Pottie, N. Presle, B. Terlain [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1403–1405.
13. Velasquez M. T. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? / M. T. Velasquez, J. D. Katz // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 8. – P. 295–305.
14. Компьютерная томография и антропометрические измерения в диагностике висцерального ожирения у мужчин / И. В. Дворяшина, Т. Н. Иванова, И. А. Рогозина, А. А. Коробицын // *Проблемы эндокринологии.* – 2001. – № 3. – С. 18 - 22.
15. Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain / T. Sturmer, E. Raum, M. Buchner [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 921–925.
16. Chin R. Criteria of obesity and obesity disease in Japan / R. Chin, S. Miyazaki // *Nippon. Rinsho.* – 2009. – Vol. 67, № 2. – P. 297–300.
17. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study / S. Dahaghin, S. M. Bierma-Zeinstra, B. W. Koes [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 916–920.

Надійшла до редакції 28 вересня 2012 р.