

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.5)

І. М. Фуштей, А. М. Підлубна

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

I. M. Fushtey, A. M. Pidlubna

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ПРИ ГОНАРТРИТІ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

Determination of pro-inflammatory and humoral factors in gonarthrosis in women with hypertension and overweight

Реферат

Мета роботи. Вивчити вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на патогенез розвитку ГА у жінок з НМ та АГ задля подальшого підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

Матеріали та методи. Обстежено 198 жінок з ГА та з ГА в поєднанні з ГХ та НМ у віці від 40 до 70 років (в середньому – $62,6 \pm 1,9$ року) з давністю захворювання в середньому $13,4 \pm 3,8$ року. З метою аналізу впливу коморбідної патології на перебіг основного захворювання усі обстежені жінки були поділені на три групи. У першу групу (Г1) увійшло 59 жінок з симптомами ГА без супутньої патології, у другу (Г2) групу – 74 жінки з ГА та ГХ, та у третю (Г3) 65 жінок з ГА та ГХ та НМ. Всі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне обстеження. З метою вивчення нейрогуморальних аспектів захворювання проведено імуноферментний аналіз С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин, інтерлейкіна-1бета, інтерлейкіна 6, інтерлейкіна 10 та лептина.

Результати. Виявлено, що поєднання надлишкової маси з перебігом ГА веде до більш значного зростання продукції прозапальних цитокінів у порівнянні з хворими на ГА без супутньої патології ($p < 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між підвищенням маси тіла та зростанням рівня прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини.

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the work, to study the influence of pro-inflammatory cytokines and neurohumoral factors of adipose tissue on the pathogenesis of HA in women with NM and hypertension to further improve the effectiveness of treatment of this group of patients.

Materials and methods. We examined 198 women with GA and GA in combination with GC and NM aged 40 to 70 years (average – $62,6 \pm 1,9$ years) with a disease duration of an average of $13,4 \pm 3,8$ years. In order to analyze the impact of comorbid pathology on the underlying disease, all surveyed women were divided into three groups. The first group (G1) included 59 women with symptoms of HA without concomitant pathology, the second (G2) group – 74 women with HA and GC, and the third (G3) 65 women with HA and GC and NM. All patients underwent standard general clinical examination. In order to study the neurohumoral aspects of the disease, enzyme-linked immunosorbent assay of C-reactive protein, tumor necrosis factor, interleukin-1beta, interleukin 6, interleukin 10 and leptin was performed.

Results. It was found that the combination of excess weight with the course of HA leads to a more significant increase in the production of proinflammatory cytokines compared with patients with HA without concomitant pathology ($p < 0,05$). Direct correlations have been established between weight gain and increased levels of proinflammatory cytokines and adipose tissue neurohumoral factors.

Висновки. Поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску, створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції.

Ключові слова: гонартроз, коморбідність, гіпертонічна хвороба, надлишкова маса, прозапальні та нейрогуморальні фактори.

Conclusions. The combination of inflammatory and destructive changes in the joints in HA with weight gain and increased blood pressure, creates conditions for the development of severe immunological disorders in patients and requires pharmacological correction.

Keywords: gonarthrosis, comorbidity, hypertension, overweight, pro-inflammatory and neurohumoral factors.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніше захворювання суглобів, клінічні симптоми якого спостерігаються більше ніж у 20% населення земної кулі. ОА значно погіршує якість життя хворих і є однією з основних причин виникнення тимчасової та стійкої втрати працездатності [1]. Згідно з даними ВООЗ, ОА є причиною непрацездатності щонайменше 10% популяції осіб віком старше 60 років. [2]. На кінець 2008 року, захворюваність на ОА в Україні становила 598,3 на 100 тис. населення, а поширеність – 3426,6 на 100 тис. населення, відповідно [3]. Статистичні показники в Україні значно нижчі світових, але це пов'язано з тим, що населення надто пізно звертається до лікаря – при значному ураженні суглобів, часто в запущених випадках, коли єдиним виходом для пацієнтів є ендопротезування суглобів [2].

Негативний вплив на розвиток ОА має метаболічний синдром (відзначають у 10–20% населення країн Європи, у 25% населення США) [4, 5, 6]. Поєднання надлишкової маси (НМ) та остеоартрозу є одною з актуальних медико-соціальних проблем теперішнього суспільства [7, 8]. Це обумовлено як їх надзвичайно високою поширеністю, так і високою коморбідністю з іншими станами і захворюваннями, які мають істотний вплив на якість життя пацієнтів. Відзначаються певні особливості механізмів розвитку ОА в пацієнтів із НМ та підвищенням артеріального тиску (АГ) [9, 10]. Спостереження показали зв'язок між НМ АГ і розвитком ОА через системне запалення. Встановлено, що підвищення індексу маси тіла $>27 \text{ кг/м}^2$ підвищує ризик ОА на 15%. Крім того, стало відомо, що жирова тканина, як ендокринний орган, синтезує різноманітні прозапальні медіатори та адипокіни, які призводять до пошкодження хряща у таких пацієнтів. Збільшення маси жирової тканини призводить до акумуляції клітин запалення, особливо макрофагів, які секретують прозапальні цитокіни, такі, як ІЛ-6, ФНП- α та ін.

Через високу соціальну та економічну значущість проблеми ОА та його різновиду гонартриту (ГА), вагомим є пошук нових ефективних методів ранньої діагностики, профілактики та лікування даної патології. Існуючі терапевтичні під-

ходи не в повній мірі враховують вплив НМ та АГ на механізми розвитку ГА, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та сприяє взаємообтяженню патологічних процесів [11].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на патогенез розвитку ГА у жінок з НМ та АГ за для подальшого підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

Дизайн дослідження та загальна характеристика контингентів дослідження. На першому етапі дослідження, на базі ревматологічного відділення міської КНП «Міська лікарня № 10» ЗМР (м. Запоріжжя), за умови інформованої згоди, проспективно було обстежено 198 жінок за період 2018–2020 роки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Катамнестичне дослідження другого етапу (2019–2021 роки) було проведене на базі кабінету сімейного лікаря другої амбулаторії КНП «ЦПМСД № 9» ЗМР (м. Запоріжжя).

На першому діагностичному етапі обстежено 198 жінок з ГА та з ГА в поєднанні з ГХ та НМ у віці від 40 до 70 років (в середньому – $62,6 \pm 1,9$ року) з давністю захворювання в середньому $13,4 \pm 3,8$ року. За клінічними формами і переважної локалізації ОА пацієнтів розподілили таким чином: у 89 (44,94%) жінок – поліостеоартроз, у 55,06% – ГА. З них у 82,8% випадків ГА поєднувався з остеохондрозом поперекового, грудного і шийного відділу хребта та у 27,2% – інші суглоби.

Діагноз ГА було встановлено згідно з критеріями МКХ-10, рекомендаціями Асоціації ревматологів України. Діагноз ГХ було верифіковано згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. Наявність НМ було встановлено згідно з рекомендаціями ВООЗ (1998). ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$$

Якщо ІМТ був у межах 24–30, то діагностували НМ, якщо 30–34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня. Хворі жінки з четвертою рентгенологічною стадією ГА, ГХ третьої стадії, та ожирінням II–III ступеня в дослідження не включалися.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З метою аналізу впливу коморбідної патології на перебіг основного захворювання усі обстежені жінки були поділені на три групи. У першу групу (Г1) увійшло 59 жінок з симптомами ГА без супутньої патології, у другу (Г2) групу – 74 жінки – з ГА та ГХ, та у третю (Г3) 65 жінок з ГА та ГХ та НМ.

Всі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне обстеження, що включає фізикальне обстеження, збір анамнезу та проведення інструментальних лабораторних досліджень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили методом ультразвукового дослідження на апараті «Philips HD11-XE Standard» з використанням лінійного датчика. Згідно з методикою оцінювали кістково-суглобові поверхні та суглобову щілину. В деяких випадках для такого дослідження використовувалися результати КТ або МРТ діагностики, які пацієнти вже мали на момент звернення у клініку.

Імуноферментний аналіз С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин, інтерлейкіна-1бета, інтерлейкіна 6, інтерлейкіна 10, лептина проводився за допомогою імуноферментного аналізатору «Sanraï TS» 2005.

Зв'язок між клінічними та імуноферментними показниками оцінювали за допомогою кореляційної таблиці Спірмена. Отримані результати оброблені статистично з використанням пакета програм Microsoft Excel і програми «Біостатистика» 7.0.

В усіх групах жінок, хворих на ГА встановлене значне підвищення концентрації в сироватці крові ІЛ-1 у порівнянні з референсними значеннями методики визначення. Так в Г1 концентрація виявилася вищою у 2,7 рази, в Г2 у 3,7 рази, та в Г3 у 4,8 рази. Аналогічне підвищення відбулося і з концентрацією ІЛ-6. В Г1 у 2,5 рази, в Г2 у 3,5 рази, та в Г3 у 3,7 рази. Показники ІЛ-10 були майже не змінними, та в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень (табл. 1).

При цьому встановлена достовірна (до $p < 0,001$ в Г3) різниця зростання концентрації ІЛ-1 і ІЛ-6, та не значна ІЛ-10. Такі зміни цитокінового профілю пов'язані із розвитком запального процесу у суглобах, адже ІЛ-1 стимулює синтез простагландинів та лейкотрієнів. При ГА ІЛ-1 зумовлює проліферацію фібробластів і синтез колагенази в синовіальних оболонках суглобів, а також провокує підвищення синтезу ІЛ-6 – неспецифічного медіатора, який є основним індуктором реакції гострої фази запалення. Ці інтерлейкіни є первинними медіаторами, які запускають механізм деградації хондроцитів суглобового хряща при ОА [12].

Результати дослідження концентрація С-реактивного протеїну (С-РП), лептину та фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові жінок хворих на ГА досліджуваних груп представлені в таблиці 2.

Таблиця 1

Середні показники рівня цитокінів в сироватці крові обстежених

Показник (референсні значення)	Г1 (n = 59)	Г2 (n = 74)	Г3 (n = 65)
ІЛ-1, пг/мл (до 4,9)	13,27 + 1,01*	18,26 + 0,64**	23,36 + 0,96***
ІЛ-6, пг/мл (до 9,1)	22,12 + 2,47*	29,35 + 1,11**	34,19 + 0,79***
ІЛ-10, пг/мл (до 9,1)	8,53 ± 1,29	7,54 ± 1,61	9,85 ± 2,46

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з індивідуальними значеннями методики

Таблиця 2

Середні показники рівня концентрація С-реактивного протеїну, лептину та фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник (референсні значення)	Г1 (n = 59)	Г2 (n = 74)	Г3 (n = 65)
С-РП, мг/л (до 0,4)	5,2 ± 0,21***	8,11 ± 0,48***	20,0 ± 1,0***
Лептин нг/мл (у жінок 50 +; до 23,3)	24,16 ± 0,61	26,12 ± 1,03	74,16 ± 2,85***
ФНП- α пг/мл (до 8,1)	5,62 ± 1,24	7,23 ± 1,42	14,33 ± 1,86*

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з індивідуальними значеннями методики

Нами виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Також цей показник у Г2 та Г3 виявився значно вищим в порівнянні з Г1 ($p < 0,05$). Також

встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з надлишковою масою в Г3, $r = 0,61$ ($p < 0,05$), тобто при появі у жінок з ГА надлиш-

ковою маси, спостерігається значне зростання С-РП у сироватці крові. Слід також зазначити, що визначення рівня С-РП в сироватці крові має більшу діагностичну цінність через тривалий час його напіврозпаду, відсутність коливання рівня протягом доби, а також тривалою стабільністю у пробах під час зберігання. У зв'язку з цим С-РП є більш достовірним маркером запалення, ніж рівень інших прозапальних цитокінів.

Показники лептину у сироватці крові обстежених груп також змінювалися. Якщо у Г1 та Г2 їх підвищення було не достовірним ($p > 0,05$) то в Г3 цей показник був підвищений в 3,2 рази ($p < 0,001$) відносно референсних вікових нормативів для жінок. Це можливо пояснити наступним: лептин – цитокіноподібний гормон, який є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів. Лептин продукується у першу чергу жировою тканиною, а також остеобlastами та хондроцитами, що свідчить про зв'язок між ОЖ і запаленням, яке зумовлене змінами хрящового гомеостазу [13]. Також лептин стимулює підвищений синтез ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α , які можуть змінювати функції ендотелію судин, модулювати рівень продукції нейромедіаторів та стимулювати симпатoadреналову систему, що спричиняє АГ при ГА [14]. Таким чином, у хворих на ГА із АГ, НМ відбувається поступове зростання в сироватці крові запальних цитокінів, яке співпадає із збільшенням концентрації лептину.

Як видно з таблиці 2, рівень ФНП- α в хворих на ГА в поєднанні з АГ та НМ був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$). Проте, в цій групі не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2. Тобто зростання ФНП- α було не значним, але при цьому при оцінці отриманих результатів було отримано прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α та ІМТ у жінок з НМ з Г3 ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Отже у обстежених хворих виявлено збільшення продукції ФНП- α у сироватці крові, що супроводжувалося системною запальною відповіддю та призводить до активації ГА у поєднанні з НМ.

Нами, також, досліджена наявність кореляції між ФНП- α та лептином у пацієнток з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r = 0,54$, $p < 0,05$), про що доводить роль системного запалення у хворих на ГА у поєднанні з НМ.

Таким чином, встановлено, що збільшення маси тіла жінок хворих на ГА приводить до підвищення рівня інтерлейкінів, С-РП, ФНП- α та лептину в крові, що в свою чергу посилює деструктивні процеси у хрящовій тканині ура-

жених колінних суглобів. Механізми деградації суглобового хряща, обумовлений впливом лептину на хондроцити, що спричиняє підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА. В свою чергу хондроцити, які здатні самостійно синтезувати лептин, розпочинають його створення при усіх видах уражень хрящової тканини, що пояснює зростання показників лептину і у сироватці крові у жінок з ГА без НМ.

ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення показників та механізмів впливу прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на розвиток ГА у жінок з НМ та АГ підтверджені патогенетичні цілі та встановлені можливості для підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

2. Виявлено, що поєднання надлишкової маси з перебігом ГА веде до більш значного зростання продукції прозапальних цитокінів у порівнянні з хворими на ГА без супутньої патології ($p < 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між підвищенням маси тіла та зростанням рівня прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини.

3. Підтверджено, що первинні імунологічні порушення в організмі жінок хворих на ГА, що поєднується з АГ та НМ полягають у дії лептину як ключового фактора метаболізму хондроцитів та синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α), які змінюють метаболізм ендотелію судин спричиняють активацію симпатoadреналової системи, спричиняючи підвищення артеріального тиску і подальше руйнування хрящової тканини уражених суглобів.

4. Поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску, створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні динаміки клінічних проявів гонартриту, внутрішньосерцевої гемодинаміки, артеріального тиску, прозапальних цитокінів, нейрогуморальних факторів жирової тканини під впливом комплексної терапії з включенням нестероїдних протизапальних засобів у поєднанні з антигіпертензивними препаратами та створені оптимізованих програми лікування гонартриту у жінок з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла.

REFERENCES

1. Golovach IYu. The role of symptom-modifying and structural-modifying drugs in 30 the treatment of osteoarthritis: the place of non-saponifying phytosterols. *Trauma*. 2015; 1: 15–21.

2. Babak OYa, Kravchenko NA, Vinogradova SV Correction of insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Ukrainian Therapeutic Journal. 2008; 3: 4–6.
3. IV Guzhevsky, SI Gerasimenko, AA Magomedov [etc.] On the question of local treatment of some types of primary gonarthrosis in adults. Ukr. magazine clinical and laboratory medicine. 2009; (4) 1: 70–74.
4. Dmitriev AL Disorders of metabolism in cartilage and bone tissue in hypokinesia and degenerative-dystrophic diseases of the musculoskeletal system. Journal of Grodno State Medical University. 2010; 3 (31): 20–23.
5. Leontieva FS, DV Morozenko, KV Makolinets Biochemical markers in the diagnosis of osteoarthritis. International Medical Journal. 2013; 2: 76–78.
6. Luchikhina EL Prediction and long-term maintenance of low disease activity against the background of therapy with genetically engineered biological drugs in rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2014; 2: 55–59.
7. Aleksenko EYu, AV Govorin Evaluation of inflammatory markers and oxidative stress indicators in patients with osteoarthritis in combination with hypertension Siberian Medical Journal. 2011; (26); 1: 54–58.
8. Bereznyakov IG, IV Korzh Osteoarthritis, arterial hypertension and obesity: the problem of comorbidity. International Medical Journal. 2012; 4: 78–81.
9. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S [et al.]. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ. 2011; 342p.
10. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J. Orthop. Surg. Res. 2011; 6 (30): 30–36.
11. Henrotin Y. Advances in the treatment of osteoarthritis and role of chondroitin sulphate – a review. Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. 2010; 2 (6): 335–348.
12. du Souich P, García AG, Vergés J [et al.]. Immunomodulatory and anti inflammatory effects of chondroitin sulphate. J. Cell. Mol. Med. 2009; 13 (8a): 1451–1463.
13. Lago R, Gomez R, Lago F [et al.]. Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. Cell. Immunol. 2008; 252 (1–2): 139–145.
14. Wang X, Hunter D, Xu J [et al.]. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015; 23: 1: 22–30.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022