

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ТРИФОНОВА Е.П., ЗОНОВА Е.В., САЗОНОВА О.В. - 2017  
УДК: 616.72-002

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Елена Петровна Трифонова<sup>1</sup>, Елена Владимировна Зонова<sup>1,2</sup>, Ольга Владимировна Сазонова<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;  
<sup>2</sup>Городская клиническая поликлиника № 1, Новосибирск, гл. врач – к.м.н. С.Б. Дорофеев)

**Резюме.** Показано, что среди больных остеоартритом (ОА) в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, преобладают пациенты, которые характеризуются выраженным болевым синдромом, значительными нарушениями физического компонента здоровья. Проведена оценка таких иммунологических показателей как IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, NO. Исследована ассоциация клинических параметров и уровня иммунологических показателей в сыворотке крови. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу существования клинических и иммунологических особенностей данных коморбидных форм ОА и определять дальнейшие стратегии для разработки комплексных программ диагностики и терапии в рамках персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** остеоартрит; ожирение; метаболический синдром; сахарный диабет 2 тип; боль; функциональный статус; интерлейкины.

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH OBESITY, METABOLIC SYNDROME, DIABETES MELLITUS TYPE 2

E.P. Trifonova<sup>1</sup>, E.V. Zonova<sup>1,2</sup>, O.V. Sazonova<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University; <sup>2</sup>Novosibirsk City Clinical Polyclinic №1, Russia)

**Summary.** This study suggest that most patients with osteoarthritis (OA) and obesity, metabolic syndrome (MS), diabetes mellitus type 2 (T2D) has severe pain, significant impairments of the physical health. The immunological parameters such as IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, NO were evaluated. The association of clinical parameters and the level of immunological parameters in blood serum were investigated. The results may indicate the existence of clinical and immunological features of these comorbid forms of OA and determine the future strategy for the development integrated programs of diagnostics and therapy as part of personalized medicine.

**Key words:** osteoarthritis; obesity; metabolic syndrome; diabetes mellitus type 2; pain; functional status; interleukins.

Согласно современному определению, остеоартрит (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, приводящими к патологическим изменениям во всех компонентах сустава. Предполагается, что многоформность заболевания, развивается в результате воздействия сопутствующей (коморбидной) патологии, что в дальнейшем ведет к формированию различной клинической картины ОА. Существует ряд работ, посвященных проблемам сочетания ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,2,5], патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6], метаболического синдрома (МС) [22], сахарного диабета 2 типа (СД2) [4]. Сочетание ОА и эндокринологической патологии, такой как ожирение, МС и СД2, на сегодняшний день представляет наибольший интерес исследователей, так как метаболические нарушения, лежащие в основе этих заболеваний, играют не последнюю роль в развитии патологических изменений, происходящих при ОА.

Доказано, что избыточная масса тела и ожирение являются дополнительными факторами риска развития ОА, в первую очередь для опорных (коленных и тазобедренных) суставов. Исследована рентгенологическая прогрессия ОА коленных суставов при ожирении [21]. Известно, что ожирение может быть сопутствующей патологией МС. В исследованиях, посвященных проблеме взаимосвязи ОА и МС, установлено, что МС встречается чаще у женщин с избыточной массой тела в сочетании с ОА коленных суставов [10]. Показано, что такие компоненты МС, как инсулинорезистентность,

артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела и дислипидемия могут вместе или самостоятельно участвовать в патофизиологии ОА [20,21]. МС играет значительную роль в прогрессии ОА как клинической, так и рентгенологической. По мере накопления компонентов МС значительно увеличиваются рентгенологические изменения в коленных суставах [18]. Ведущим механизмом развития и прогрессии ОА признана инсулинорезистентность как ключевой фактор патогенеза МС.

Принимая это во внимание, такая социально значимая проблема, как ассоциация СД2 с ОА, в настоящее время подтверждена рядом работ [4,17]. Рентгенологическое исследование позволило выявить у больных ОА в сочетании с СД2 гораздо большие морфологические изменения коленных суставов [17]. В одном из крупных эпидемиологических исследований R.A. Ruenpratom и соавт. [14] установлено, что СД 2 встречается значительно чаще (30%) у больных с ОА в сравнении с общей популяцией (13%).

В настоящее время, благодаря многочисленным исследованиям, ОА не рассматривается только как дегенеративное поражение суставов. Доказана роль иммунологических процессов в патогенезе данного заболевания. В том числе в литературе активно обсуждается вопрос о ведущей роли таких воспалительных медиаторов, как цитокины. Также существует ряд многочисленных данных об участии адипокинов, оксида азота (NO), простагландинов, нейропептидов, молекул сигнальных путей, которые изменяют продукцию протеолитических ферментов (MMPs, ADAMTS и др.), что приводит к повреждению хрящевой ткани [9,12]. Описано наличие периваскулярных инфильтратов из Т-лимфоцитов,

продуцирующих Th1-цитокины в синовии, другие провоспалительные медиаторы, в том числе IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и хемокины при ОА [12]. Выявлена прогностическая роль концентрации циркулирующих IL-6 и TNF- $\alpha$  в прогрессии ОА, определяемой лучевыми методами диагностики [9].

Ожирение рассматривается как один из важных факторов риска развития и прогрессии ОА. Показано, что в сыворотке крови больных ожирением определяются повышенные уровни TNF- $\alpha$ , которые связаны с инсулинорезистентностью [11]. Повышенные уровни IL-4 и IL-10 в сыворотке крови при ожирении способствуют развитию воспаления и как следствие – гипертрофии адипоцитов, экспрессии сигнальных путей, активации синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , и IFN- $\gamma$ , что, в свою очередь, может приводить к инсулинорезистентности [19].

Взаимосвязь патогенетических механизмов МС и ОА не вызывает сомнений, так как ожирение и другие компоненты МС являются факторами риска развития ОА коленных суставов. Описана ассоциация МС и процессов воспаления: увеличение концентрации провоспалительных факторов IL-6, резистина и СРБ у больных с МС [15].

В настоящее время известно, что СД2 ассоциирован с хроническим воспалением. Исследовано, что при СД2 сывороточные уровни таких провоспалительных медиаторов, как СРБ, IL-6 и IL-1 $\beta$  могут определяться как повышенные [13]. Также показано, что у больных ОА в сочетании с СД 2 выявлены высокие уровни сывороточной концентрации TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сравнении с группой с изолированным течением ОА и определена корреляционная взаимосвязь с клинико-рентгенологическими изменениями [3].

ОА в сочетании с ожирением, МС, СД2 – наиболее часто встречаемые формы коморбидной патологии в настоящее время, однако особенности клинического течения, иммунологические характеристики при различных видах метаболических нарушений мало изучены и требуют дальнейшего исследования в связи с актуальностью проблемы.

Цель исследования – на основании комплексного исследования изучить клинико-иммунологические особенности течения остеоартрита (ОА), ассоциированно с ожирением, МС, СД2.

### Материалы и методы

Проанализирована база данных Новосибирского городского регистра больных ОА. В соответствии с имеющейся в регистре информацией о сопутствующей патологии выделены больные с ОА и сопутствующим ожирением, МС, СД2. Диагноз ОА у всех больных соответствовал критериям ACR. Такие заболевания, как ожирение, МС и СД2, были верифицированы эндокринологом. Всего включено в исследование 128 больных (14% мужчин и 86% женщин), из которых у 17 поставлен диагноз ожирение (6% мужчин и 94% женщин), 17 больных имели МС (100% женщин), 56 (18% мужчин и 82% женщин) – СД2.

Группу сравнения составили больные с ОА без ожирения, МС, СД2, состоящие на учете у ревматолога – 38 больных (18% мужчин и 82% женщин). Все группы были сопоставимы по возрасту и длительности ОА.

Для уточнения и верификации диагноза ОА всем больным проводилась рентгенография коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, с последующей

оценкой по шкалам Kellgren – Lawrence и OARSI. Для подтверждения сопутствующей патологии (ожирение, МС и СД2) все больные были обследованы по соответствующим критериям данных нозологий.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп пациентов, медиана (межквартильные интервалы)

Показатель	ОА и ожирение (n=17)	ОА и МС (n=17)	ОА и СД2 (n=56)	ОА (n=38)
Возраст, лет	59 (52,5–66)	61 (58,5–70)	63 (58,2–69)	62 (53,7–66,2)
Масса тела, кг	85 (77,5–92)	94 (89,5–103,5)	91,5 (82,2–102,4)	71,5 (66,5–79,2)
Объем талии, см	99 (96,5–101,5)	110 (105,5–115,5)	106,5 (100–116)	78,5 (75,7–87)
ИМТ, м <sup>2</sup> /кг	32,1 (30,6–33,9)	37,7 (34,5–40,3)	33,5 (31–38,9)	27,1 (24,4–29)
Продолжительность, лет:				
заболевания ОА	6 (3,5–7)	6 (3–8,5)	4,5 (3–8)	5 (3–7,2)
коморбидной патологии	5 (3–6)	3 (2–4)	8 (5–12)	–
Генерализованный ОА, %:	100	100	100	100
коленных суставов	59	59	64	76
тазобедренных суставов	100	100	100	100
Узелки Гебердена/Бушара, %	88	82	84	66

Проведена оценка функционального статуса суставов по шкалам FHOA (Functional Index of Hand OA), KOOS, HOOS (Knee/Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score), WOMAC Knee, Hip (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Оценивались уровень боли, общее состояние здоровья по шкалам SF-36 (short form of index quality of life), ВАШ (визуально-аналоговая шкала).

Иммунологическое обследование включало оценку уровней IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, NO, лептина, адипонектина с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В работе использованы наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов и NO в биологических жидкостях человека и культуральных средах (Вектор Бест, Россия).

Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, непараметрической, статистики. Данные приведены как Ме 25/50-й процентилей в связи с ненормальным распределением выборок. Для выявления различий между сравниваемыми группами и подгруппами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни – Вилкоксона. Показатели различий по критериям между группами считались значимыми при уровне не менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между параметрами проводился корреляционный анализ по Спирмену с определением коэффициента ранговой корреляции.

### Результаты и обсуждение

При изучении болевого синдрома и функционального статуса суставов по шкалам ВАШ, KOOS, HOOS, WOMAC Knee, WOMAC Hip между сравниваемыми группами показано, что больные с ОА и ожирением статистически значимо различаются большей выраженностью симптомов ОА коленных суставов ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

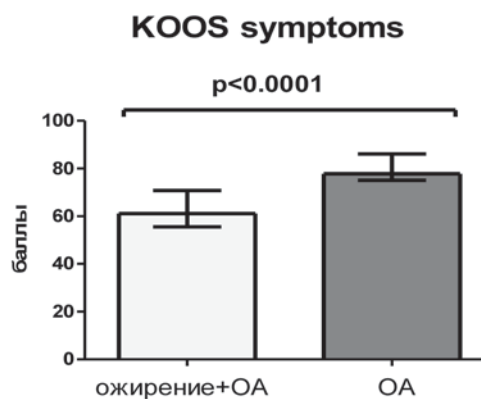


Рис. 1. Показатели функционального статуса у больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

Функциональные показатели у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа, медиана (межквартильные интервалы)\*

Показатель	ОА с СД2 (n=56)	ОА (n=38)	p
ВАШ боль, мм	58 (47–70)	50 (35,7–52,7)	0,0019
ВАШ общее самочувствие, мм	52,5 (47,2–71)	47 (34,7–66)	0,0188
Утренняя скованность, мин.	60 (35–120)	40 (13,7–60)	0,0001
ВАШ оценка болезни врачом, мм	52,5 (42–60)	42 (33–51)	<0,0001
FIHOA, балл	5 (1–7,75)	3 (0–5,2)	0,0118
HOOS боль, балл	10 (5–45)	5 (25–45)	0,0315
HOOS затруднения в повседневной жизни, балл	45,5 (34,5–49,6)	52,2 (48,5–75)	0,0015
HOOS спортивная активность, балл	25 (6,2–43,7)	31,2 (25–62,5)	0,0496
KOOS симптомы ОА, балл	58,3 (50–71,5)	77,7 (75–86,1)	<0,0001
KOOS боль, балл	32,1 (21,4–54,4)	46,4 (33–71,4)	0,0042
KOOS затруднения в повседневной жизни, балл	47,7 (41,5–59,1)	59,5 (49,2–77,9)	0,0007
KOOS спортивная активность, балл	22,5 (5–35)	27,5 (15–55)	0,0050
WOMAC Hip боль, балл	276,5 (243,5–318,8)	201,5 (135–258,8)	0,0004
WOMAC Hip скованность, балл	99 (71,7–125,8)	85 (38,5–109)	0,0308
WOMAC Hip затруднения, балл	1020 (761,8–1185)	790 (467–905,5)	0,0027
WOMAC Hip Total, балл	1411 (1073–1621)	1093 (649–1263)	0,0025
WOMAC Knee боль, балл	248 (171–302,5)	165 (99–229,3)	0,0003
WOMAC Knee скованность, балл	105 (74–129)	77 (50–108,5)	0,0093
WOMAC Knee затруднения, балл	961,5 (732,5–1123)	604 (441,5–800)	<0,0001
WOMAC Knee Total, балл	1327 (930,8–1546)	827 (637,5–1108)	<0,0001
SF-PF физическое функционирование, балл	25 (15–40)	32,5 (28,7–52,5)	0,0059
SF-BP интенсивность боли, балл	41 (22–41)	41 (32–41)	0,0431
SF-GH общее состояние здоровья, балл	35 (25–45)	50 (36,5–65)	<0,0001

Примечание: \* p < 0,05 по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

На рис. 1 показано, что обе группы больных имеют снижение параметров, характеризующих функциональную активность больных (KOOS symptoms), но большие значения и статистически значимые различия имеют больные с сочетанием ОА и ожирения, что существенно мешает выполнению различных физических нагрузок, повседневной деятельности и работы. По другим показателям, отражающим боль и функциональные способности используемых нами шкал, в изучаемых группах статистически значимых различий не найдено.

При анализе параметров болевого синдрома и функционального статуса по соответствующим шкалам в сравниваемых группах показано, что больные ОА с наличием или отсутствием МС статистически значимо различаются по показателям общего самочувствия (ВАШ – p=0,0389) и здоровья (SF-GH – p=0,0073), утренней скованности (p=0,0012), оценки болезни врачом (ВАШ – p=0,0128), уровню боли в коленных суставах (KOOS боль – p=0,0168), симптомах ОА в коленных суставах (KOOS симптомы – p<0,0001), функциональному статусу кистей (FIHOA – p=0,0471) и коленных суставов (KOOS ADL – p=0,0019) (табл. 2).

Функциональные показатели у больных остеоартритом с наличием и отсутствием метаболического синдрома, медиана (межквартильные интервалы)\*

Показатель	ОА с МС (n=17)	ОА (n=38)	p
ВАШ общее самочувствие, мм	51 (49–69)	47 (34,7–66)	0,0389
Утренняя скованность, мин.	90 (45–120)	40 (13,7–60)	0,0012
ВАШ оценка болезни врачом, мм	48 (42–55)	42 (33–51)	0,0128
FIHOA, балл	5 (2–7)	3 (0–5,2)	0,0471
KOOS симптомы, балл	58,3 (52,7–66,6)	77,7 (75–86,1)	<0,0001
KOOS боль, балл	28,5 (21,4–46,4)	46,4 (33–71,4)	0,0168
KOOS затруднения в повседневной деятельности, балл	45,5 (38,9–50)	59,5 (49,2–77,9)	0,0019
SF-GH общее состояние здоровья, балл	40 (30–45)	50 (36,5–65)	0,0073

Примечание: \* p < 0,05 по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

Как можно заключить из таблицы, больные с ОА и наличием МС характеризуются большими нарушениями общего самочувствия/здоровья, увеличением утренней скованности. Оценка функционального статуса суставов с помощью используемых опросников выявила выраженные изменения по показателям индексов KOOS и FIHOA. Больные ОА в сочетании с МС характеризуются выраженным снижением показателей функциональной активности в суставах кистей и коленных суставах. Оценка тяжести заболевания врачом по шкале ВАШ также выше у больных с коморбидностью.

При оценке болевого синдрома и функционального статуса по используемым шкалам между сравниваемыми группами показано, что больные с ОА с СД2 статистически значимо различаются по показателям, характеризующим боль, общее самочувствие/здоровье, утреннюю скованность, функциональный статус в коленных, тазобедренных суставах и суставах кистей. Оценка заболевания врачом по шкале ВАШ была выше у больных ОА с сопутствующей патологией углеводного обмена (табл. 3).

Больные с ОА и СД2 характеризуются высоким уровнем боли, которая наиболее выражена в коленных

и тазобедренных суставах. У данной категории больных страдает общее самочувствие/здоровье, дольше сохраняется скованность в суставах в утренние часы. Показатели функциональной активности значительно ниже, что отражается на выполнении различных физических нагрузок, повседневной деятельности и работы. Больные ОА с коморбидностью меньше выполняют физические упражнения и оценка заболевания врачом статистически значимо выше при ОА и СД2.

Таблица 2

Учитывая общность иммунологических процессов патогенеза при нарушениях липидного и углеводного обмена, для исследования распределения провоспалительных медиаторов в сравниваемых группах больных мы провели оценку уровней IL-1b, IL-6, IL-18 и NO в сыворотке крови и проанализировали содержание IL-10 в связи

с его участием в иммунопатогенезе вышеуказанных нозологий и ОА.

При сравнении уровней интерлейкинов и NO в сыворотке крови больных ОА в сочетании с ожирением или без ожирения, статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено. При корреляционном анализе среди больных с ОА в сочетании с ожирением выявлены многочисленные клинико-иммунологические ассоциации (табл. 4).

Полученные данные могут свидетельствовать об участии исследованных медиаторов воспаления (интерлейкины и NO) в механизмах формирования, поддержания и прогрессии патологического процесса, проявляющегося болью с исходом в функциональные нарушения в коленных суставах, ухудшение параметров общего самочувствия и физического компонента здоровья, нарушение социальной активности больных с ОА и ожирением.

Нами также проведена оценка уровней интерлейкинов и NO в сыворотке крови больных ОА с МС и в группе сравнения. Статистически значимых различий найдено не было. Взаимосвязь клинических параметров и концентрации провоспалительных медиаторов у

Коэффициенты корреляций между показателями уровня интерлейкинов и NO параметрами функционального статуса и качества жизни у больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения (n=17)

Показатель	IL-1b	IL-6	IL-10	IL-18	NO
ВАШ общее самочувствие	0,37	0,72	-0,14	-0,42	0,94*
WOMAC Knee боль	1,0*	0,63	0,60	-0,60	0,25
WOMAC Knee затруднения	0,94*	0,69	0,48	-0,48	0,54
WOMAC Knee total	0,94*	0,69	0,48	-0,48	0,54
KOOS спортивная активность	-0,80	-0,56	-0,92*	0,52	0
SF-PF физическое функционирование	-0,86*	-0,72	-0,69	0,84	-0,08
SF-BP интенсивность боли	-0,39	-0,92*	-0,33	0,63	-0,69
SF-SF социальное функционирование	-0,51	-0,89*	-0,75	0,69	-0,39
SF-36 PH физический компонент здоровья	-0,77	-0,92*	-0,54	0,94*	-0,37

Примечание: \* p < 0,05 по Спирмену.

больных ОА в сочетании с МС также не выявлена. Так как нарушения содержания в сыворотке крови изучаемых про- и противовоспалительных медиаторов при ОА и МС не выражены, это может способствовать отсутствию статистически значимых корреляционных взаимосвязей с клиническими симптомами ОА.

При анализе содержания изучаемых медиаторов в сыворотке крови в группах больных с ОА и наличием/отсутствием СД2 было показано, что сочетание ОА с СД2 отличается более выраженными провоспалительными характеристиками. Нами выявлено повышение уровня IL 6 (p=0,0018), IL18 (p=0,0006), NO (p<0,0001) в сыворотке крови у больных с сочетанной патологией (рис. 2).

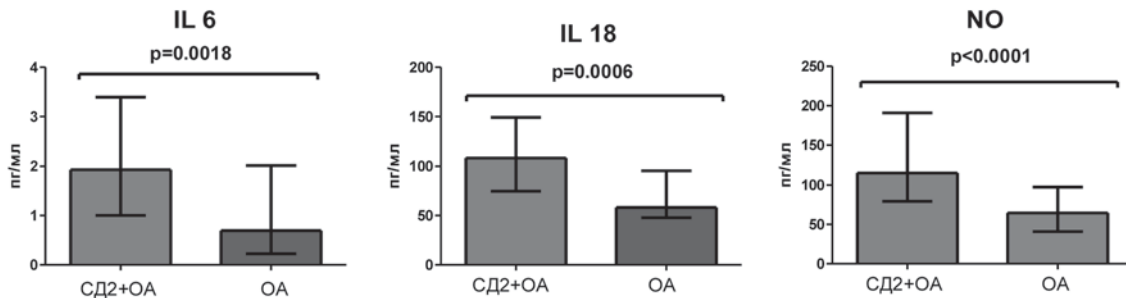


Рис. 2. Особенности распределения в сыворотке крови IL-6, IL-18 и NO у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа.

Концентрации IL-1b и IL-10 в сыворотке крови у пациентов групп сравнения не различались (p=0,2226 и p=0,3521 соответственно). Можно предположить, что сопутствующее нарушение углеводного обмена не отражается на содержании данных цитокинов в сыворотке крови у больных ОА. При последующем анализе нами выявлена статистически значимая взаимосвязь между изучаемыми иммунологическими показателями и параметрами клинического течения ОА (табл. 5).

Коэффициенты корреляций между уровнем интерлейкинов и NO и параметрами функционального статуса/качества жизни у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета, пг/мл (n=56)

Показатель	IL-1b	IL-6	IL-10	NO
ВАШ боль	0,07	0,3*	0,07	0,05
ВАШ общее самочувствие	0,01	0,21	0,36*	-0,06
FIHOA	0,13	0,31*	-0,08	0,13
HOOS боль	0,09	0,42*	0,07	0,14
KOOS затруднения	-0,01	-0,27*	-0,03	0,14
KOOS симптомы ОА	-0,28*	-0,15	-0,11	-0,11
HOOS КЖ	0,01	-0,11	-0,15	0,01*
SF-PF физическое функционирование	-0,06	0,01*	-0,21	-0,006
SF-GH общее здоровье	-0,10	-0,10	-0,23	-0,29*
SF-VT жизненная активность	-0,06	-0,33*	-0,18	0,10
SF-F социальное функционирование	0,08	-0,27*	-0,09	0,14
SF-36 PH физический компонент	-0,16	-0,27*	-0,21	-0,15
CSQ	-0,15	-0,03	-0,41*	0,11

Примечание: \* p < 0,05 по Спирмену.

Учитывая полученные данные, можно заключить, что хронический воспалительный процесс, поддерживаемый медиаторами воспаления, способствует прогрессии клинических симптомов ОА в коленных суставах у больных с сопутствующим СД2 в большей степени, чем при изолированном течении ОА. Наиболее показательна корреляция IL-6 с параметрами изучаемых шкал, в связи с этим можно предположить его преобладающую роль в патогенезе данного коморбидного варианта заболевания. Необходимо отметить различные распределения провоспалительных медиаторов (IL-6 и NO) при поражении коленных и тазобедренных суставов, что может определять разнородность патогенеза и особенности клинических проявлений ОА.

Таким образом, больные с ОА и сопутствующим ожирением, МС и СД2 в сравнении с больными ОА без коморбидности отличаются тяжестью болевого синдрома, нарушением функции коленных суставов и суставов кистей, изменением КЖ и психоэмоциональной сферы. Иммунологические показатели: IL-1b, IL-6 и IL-10, IL-18, NO взаимосвязаны с клиническими параметрами тяжести течения ОА, его функциональным и психосоциальным статусом, при наличии у больного сопутствующего ожирения, МС, СД2.

Проблема остеоартрита определена его высокой распространенностью, гетерогенностью клиниче-

ских проявлений, связанной с сопутствующими заболеваниями [1,4-6,22], формированием нарушений функций периферических суставов и последующей инвалидизацией, что определяет общемедицинскую и социально-экономическую значимость данной нозологии. Вследствие этого в настоящее время все больше исследований посвящено особенностям патофизиологии и клинического течения ОА, терапевтическим возможностям с учетом сопутствующих заболеваний.

Вопрос о влиянии коморбидности на полиморфизм ОА, несмотря на актуальность, остается дискуссионным. Показана неоднородность этого заболевания [6]. Отмечена во многих исследованиях взаимосвязь патогенетических механизмов ОА и ожирения, МС, СД2 [13,15]. Установлена сопряженность воспалительных процессов и иммунопатологических механизмов при ОА и сопутствующей эндокринной патологии. В литературе практически не выделяются клинические особенности ОА, формирующиеся вследствие нарушений в углеводном, жировом обмене. Имеются публикации, посвященные попыткам выделения маркеров воспаления при ОА в сочетании с коморбидной патологией с целью понимания механизмов патогенеза, разработки диагностических биомаркеров и способов повышения эффективности терапии ОА [8], которая на данный момент обусловлена преимущественно симптоматическим действием и эффектом плацебо.

Приняв во внимание данные о многообразии

клинического течения ОА, мы изучили иммунологические особенности генерализованного ОА и в сочетании с ожирением, МС, СД2. В ходе сравнения групп пациентов у больных ОА в сочетании с ожирением показана большая выраженность симптомов ОА коленных суставов и боли в тазобедренных суставах в соответствии с оценкой по опросникам KOOS и HOOS. Учитывая отсутствие различий по параметрам других шкал (ВАШ, WOMAC, SF-36), отражающим боль и функциональные способности, можно предположить, что выраженные нарушения повседневной функциональной активности больных с ОА, страдающих ожирением, ведут к изменению восприятия болевых ощущений, в том числе и в опорных суставах.

В настоящем исследовании впервые показано, что у больных ОА с МС преобладают нарушения общего самочувствия/здоровья, утренняя скованность, функциональный статуса кистей и коленных суставов (по индексам ВАШ, KOOS, FI HOA). Оценка тяжести заболевания врачом по шкале ВАШ более высока у больных с сочетанным МС. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [16,22].

Если рассматривать патофизиологические процессы, происходящие при СД2, как крайнюю степень метаболических нарушений, то найденные в нашем исследовании особенности клинического течения ОА при данной сопутствующей патологии закономерны и объяснимы. Так, у больных ОА и СД2 значительно выражен уровень боли, страдает общее состояние здоровья, а функциональные возможности этих больных статистически значимо больше нарушены в сравнении с изолированным ОА. Полученные данные согласуются с проведенными исследованиями. Литературные данные показывают, что СД2 способствует развитию потери функциональных способностей у больных ОА [4], в том числе из-за потенциального воздействия гипергликемии [7].

Таким образом, больные изучаемых групп неоднородны по симптомам, течению, прогрессированию заболевания, что позволяет предположить клинические особенности ОА, такие как интенсивный болевой синдром, большие функциональные, психоэмоциональные нарушения, низкое КЖ в зависимости от сопутствующей патологии – ожирение, МС и СД2.

Вследствие существования концепции об иммунных нарушениях и участии процессов воспаления в прогрессировании ОА, нельзя исключить существование иммунологических различий у больных с коморбидностью в сравнении с больными ОА без сопутствующей патологии. В литературе отсутствуют результаты подобных исследований. Поэтому нами проведен сравнительный анализ уровня таких провоспалительных медиаторов, как IL-1b, IL-6 и IL-10, IL-18, NO у больных с ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2. Показано, что уровни таких цитокинов, как IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18 и NO в сыворотке крови больных ОА с ожирением и без нарушений липидного обмена существенно не различаются. В то же время степень интенсивности болевого синдрома, общего самочувствия и функциональных нарушений коленных суставов соответствуют высокой концентрации интерлейкинов и NO. Так, повышенный уровень IL-1 b и IL-10 взаимосвязан с болью и функциональными нарушениями в коленных суставах. Показатель содержания IL-6 в сыворотке крови связан с интенсивностью восприятия боли и нарушением социального функционирования, а NO – с показателями общего здоровья. В литературе описано, что повышенный уровень IL-10 в сыворотке крови при ожирении способствует развитию воспаления и гипертрофии адипоцитов, вследствие чего формируются нарушения экспрессии сигнальных путей, активируется синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1b, что, в свою очередь, может приводить к инсулинорезистентности [19]. В связи с выявленной статистически значимой негативной корреляцией между показателями IL-18 и физическим компонентом здоровья, раз-

нонаправленность определенных ассоциаций можно объяснить регуляторной функцией IL-18 в патофизиологии воспалительных заболеваний, в том числе и ОА, что также отобразено в литературе [12]. Полученные результаты настоящего исследования подтверждают участие данных цитокинов в патогенезе, прогрессии ОА, и, следовательно, в формировании функциональных нарушений у больных с ОА и ожирением. При сравнительном анализе уровня изучаемых цитокинов в сыворотке крови в группах больных с ОА и МС и больных ОА без МС статистически-значимых различий не найдено. Статистически значимых корреляционных взаимосвязей также не получено. Что может также свидетельствовать о патофизиологических особенностях данного коморбидного варианта ОА. При оценке распределения провоспалительных медиаторов в исследуемых группах больных с сопутствующим СД2 и в его отсутствии найдены статистически значимые различия между уровнями IL-6, IL-18 и NO в сыворотке крови. Больные с ОА в сочетании с СД2 характеризуются повышенным уровнем данных цитокинов. Уровень боли и развитие других клинических симптомов ОА может зависеть от различных факторов, в том числе и от степени выраженности воспалительного процесса.

При последующем корреляционном анализе нами выявлена статистически значимая прямая связь уровня IL-1b с симптомами ОА коленных суставов (KOOS симптомы –  $r = -0,2886$ ,  $p=0,380$ ), что согласуется с данными литературы о ключевом участии IL-1b в патогенезе ОА [12]. Впервые показано, что концентрация IL-6 в сыворотке крови ассоциирована с выраженностью боли по ВАШ ( $r = 0,3039$ ,  $p=0,0285$ ) с соответствующим изменением функционального статуса кистей (FIHOA –  $r = 0,3123$ ,  $p=0,0242$ ) и коленных суставов (KOOS ADL –  $r = -0,2736$ ,  $p=0,0497$ ), физическим функционированием (SF-PF –  $r = -0,3492$ ,  $p=0,0112$ ) и общим физическим компонентом здоровья больных (SF-36 PH –  $r = -0,2757$ ,  $p=0,0479$ ). Полученные данные можно объяснить ведущей ролью данного цитокина в механизмах воспаления при ОА [12], а его влияние на КЖ и социальную активность больных в дальнейшем можно принять во внимание при выделении различных вариантов течения ОА. Нами описана взаимосвязь уровня IL-10 с общим самочувствием по ВАШ ( $r=0,3694$ ,  $p=0,0070$ ) и уровня NO и показателем общего здоровья по индексу SF-36 (SF-GH –  $r = -0,2919$ ,  $p=0,0358$ ). Обнаруженная отрицательная корреляция боли в тазобедренных суставах с уровнем IL-6 (HOOS боль –  $r=0,4213$ ,  $p=0,0163$ ) показывает, что данная локализация ОА требует дальнейшего, более детального, изучения.

Таким образом, при диагностике ОА, обосновано выделение различных коморбидных вариантов ОА, таких как ОА и ожирение, ОА и МС, ОА и СД2 как по клиническим, так и по лабораторным показателям. Возможность применения указанных опросников, шкал, различных иммунологических показателей у больных ОА в сочетании с коморбидной патологией подтверждена нашим исследованием, показавшим чувствительность данных методов и индивидуализацию подходов диагностики и последующего лечения данной категории больных.

В настоящей работе показано, что наиболее значимым клинически и прогностически является такой вариант коморбидности, как ОА в сочетании с СД2. Так, выявлено, что у больных ОА и СД2 наблюдается крайне выраженное нарушение физического компонента здоровья, которое ассоциировано с уровнем иммунологических показателей (IL-1b, IL-6 и IL-10, IL-18, NO) сыворотки крови. Установленные в исследовании взаимосвязи клинических и лабораторных показателей могут стать основой программ комплексной реабилитации больных с наиболее часто встречаемой на практике коморбидной патологией – ОА и СД2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.**

**яx.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами, авторы не получили гонорар за исследование. **Работа поступила в редакцию: 22.11.2016 г.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии. – 2013. – Вып. 5. – С.22-31.
2. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на почечную фильтрацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №4. – С.44-49.
3. Журавлева Л.В., Олейник М.А. Влияние сахарного диабета 2-го типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их цитокинами // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 30. №10. – С.207.
4. Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Носкова А.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на проявления гонартроза // Сахарный диабет. – 2007. – Т. 3. – С.24-26.
5. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии // Профилактическая медицина. – 2010. – №3. – С.35-41.
6. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium Medicum. – 2009. – №1. – С.5-8.
7. Ali S., Stone M., Skinner T.C., et al. The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2010. – Vol. 26. – P.75-89.
8. Bijlsma J.W., Welsing P.M. The art of medicine in treating osteoarthritis: I will please // Ann. Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67. №12. – P.1653-1655.
9. Conde J., Gomez R., Bianco G., et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes // J. Conde // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P.551-559.
10. Han C.D., et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. №1. – P.603.
11. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. – 1993. – Vol. 259. №5091. – P.87-91.
12. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011 – Vol. 7. №1. – P.33-42.
13. Müller S., et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- $\alpha$  or its receptors // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. №6. – P.805-812.
14. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // Postgrad Med. – 2009. – Vol. 121. №6. – P.9-20.
15. Romeo G.R., Lee J., Shoelson S.E. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation-mechanisms and therapeutic targets // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2012. – Vol. 32. №8. – P.1771-1776.
16. Sowers M., et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering // Arthritis Care & Res. – 2009. – Vol. 61. №10. – P.1328-1336.
17. Strongin L.G., et al. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. №4. – С.17-20.
18. Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: Another component of metabolic syndrome? // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2010. – Vol. 8. №4. – P.295-305.
19. Wentworth J.M., et al. Adipose Tissue Inflammation in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes // Curr. Diabetes Rep. – 2015. – Vol. 15. №11. – P.1-11.
20. Yoshimura N., 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 // Osteoarthr. Cartil. – 2012. – Vol. 20. №11. – P.1217-1226.
21. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review // Ann. Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P.761-765.
22. Zhuo Q., et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8. №12. – P.729-737.

## REFERENCES

1. Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis // Sovremennyye problemy revmatologii. – 2013. – Is. 5. – P.22-31. (in Russian)
2. Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Assessment of renal function in patients with chronic heart failure and osteoarthritis of the knee // Zabajkalskij medicinskij vestnik. – 2015. – №4. – P.44-49. (in Russian)
3. Zhuravleva L.V., Oleinik M.A. Influence of type 2 diabetes and obesity on the clinical manifestations of osteoarthritis and their association with cytokines // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmacija. – 2015. – Vol. 30. №10. – P.207. (in Russian)
4. Krasivina I.G., Dolgova L.N., Noskova A.S. Influence of type 2 diabetes on manifestations of gonarthrosis // Saharnyj diabet. – 2007. – №3. – P.24-26. (in Russian)
5. Mendel' O.I., Naumov A.V., Alekseeva L.I., et al. Osteoarthrosis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Therapy optimization // Profilakticheskaja medicina. – 2010. – №3. – P.35-41. (in Russian)
6. Nasonova V.A. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity // Consilium Medicum. – 2009. – №1. – P.5-8.
7. Ali S., Stone M., Skinner T.C., et al. The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2010. – Vol. 26. – P.75-89.
8. Bijlsma J.W., Welsing P.M. The art of medicine in treating osteoarthritis: I will please // Ann. Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67. №12. – P.1653-1655.
9. Conde J., Gomez R., Bianco G., et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes // J. Conde // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P.551-559.
10. Han C.D., et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. №1. – P.603.
11. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. – 1993. – Vol. 259. №5091. – P.87-91.
12. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011 – Vol. 7. №1. – P.33-42.
13. Müller S., et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- $\alpha$  or its receptors // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. №6. – P.805-812.
14. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // Postgrad Med. – 2009. – Vol. 121. №6. – P.9-20.

15. Romeo G.R., Lee J., Shoelson S.E. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation-mechanisms and therapeutic targets // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32. №8. – P.1771-1776.

16. Sowers M., et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering // *Arthritis Care & Res.* – 2009. – Vol. 61. №10. – P.1328-1336.

17. Strongin L.G., et al. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом // *Проблемы эндокринологии*. – 2011. – Т. 57. №4. – С.17-20.

18. Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: Another component of metabolic syndrome? // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 8. №4. – P.295-305.

19. Wentworth J.M., et al. Adipose Tissue Inflammation in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes // *Curr. Diabetes Rep.* – 2015. – Vol. 15. №11. – P.1-11.

20. Yoshimura N., 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 // *Osteoarthr. Cartil.* – 2012. – Vol. 20. №11. – P.1217-1226.

21. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P.761-765.

22. Zhuo Q., et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8. №12. – P.729-737.

#### Информация об авторах:

Трифоновна Елена Петровна – аспирант Новосибирского государственного медицинского университета, e-mail: doctor\_helen@ngs.ru; Сазонова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, e-mail: ov\_sazonova@mail.ru; Зонина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: elena\_zonova@list.ru.

#### Information About the Authors:

Trifonova Elena – PhD student of Novosibirsk State Medical University, e-mail: doctor\_helen@ngs.ru; Sazonova Olga – PhD, head of the department of internal medicine of Novosibirsk State Medical University, e-mail: ov\_sazonova@mail.ru; Zonina Elena – MD, DSc (Medicine), professor of the department of therapy, hematology and blood transfusion of Novosibirsk State Medical University, e-mail: elena\_zonova@list.ru.

© ИШУТИНА Н.А., ЛУЦЕНКО М.Т., ДОРОФИЕНКО Н.Н. – 2017  
УДК 618.3:574.295.92:578.825.12]616-037

### РОЛЬ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАЛИЗАЦИИ АПОПТОЗА ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Наталья Александровна Ишутина, Михаил Тимофеевич Луценко, Николай Николаевич Дорофиев  
(Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, директор – акад. РАН, д.м.н., проф. В.П. Колосов, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, зав. – акад. РАН, д.м.н., проф. М.Т. Луценко)

**Резюме.** В работе проведено газохроматографическое исследование пальмитиновой кислоты в периферической крови беременных III триместра, гомогенате плацент рожениц, а также изучали плаценты на предмет наличия в ядрах синцитиотрофобласта ворсин признаков апоптоза по метке концов фрагментов ДНК по ISEL-методу (in situ end-labeling) при реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции (титр антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600) в период гестации. Установлено, что реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции в период гестации приводит к увеличению содержания пальмитиновой кислоты в периферической крови беременных на 25% ( $p < 0,001$ ), в гомогенате плацент рожениц на 15% ( $p < 0,001$ ) и способствует увеличению количества ядер синцитиотрофобласта в 2,9 раз ( $p < 0,001$ ), что в свою очередь, может являться причиной возникновения осложнений гестационного периода.

**Ключевые слова:** пальмитиновая кислота; апоптоз; цитомегаловирусная инфекция; беременность.

### THE ROLE OF PALMITIC ACID IN IMPLEMENTATION OF APOPTOSIS IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE GESTATION PERIOD

N.A. Ishutina, M.T. Lutsenko, N.N. Dorofienko  
(Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology Respiratory, Russia)

**Summary.** The gas chromatographic study of palmitic acid in the peripheral blood of pregnant women during III trimester, homogenates placentas of pregnant women has been conducted, as well as the study of placentas for the presence of nuclei syncytiotrophoblast villous apoptosis signs on the label ends of DNA fragments by ISEL-method (in situ end-labeling) for reactivation of chronic cytomegalovirus infection (titer of IgG antibodies to cytomegalovirus 1:1600) in the period of gestation. It was found that the reactivation of chronic cytomegalovirus infection during gestation increases the content of palmitic acid in pregnant women by 25% in the peripheral blood ( $p < 0,001$ ), in the homogenate placentas of women in childbirth by 15% ( $p < 0,001$ ), and helps to increase 2,9 times the number of cores of syncytiotrophoblast ( $p < 0,001$ ), which in turn can be a cause of complications during gestation period.

**Key words:** palmitic acid; apoptosis; cytomegalovirus infection; pregnancy.

В настоящее время все больше исследований появляется в области изучения липидов, в том числе жирных кислот. Липиды являются не только мишенью окисления, но совместно с глюкозой сами модифицируют белки, которые не подвергаются деградации и образуют внутри- и внеклеточные скопления. Кроме того,

продукты повреждающего действия липидов сами могут инициировать окисление, что приводит к дальнейшему нарастанию окислительного стресса. Нарастание окислительного стресса сопровождается ростом числа клеток, уходящих в апоптоз [11,13].

Апоптоз считается жизненно важным компонентом