

О.І. Опімах

Вивчення активності системного запалення у хворих на остеоартроз, асоційований з ожирінням

Медичний інститут Сумського державного університету

Ключові слова: остеоартроз, ожиріння, прозапальні цитокіни.

Проведено порівняльне вивчення вмісту прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз із різною масою тіла. Встановлено, що у хворих на остеоартроз з ожирінням вірогідно вищий рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α), у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла. Лікування протягом 6 місяців хондроїтину сульфатом і глюкозаміну гідрохлоридом забезпечує зниження вмісту прозапальних цитокінів до показників контролю у хворих із нормальною масою тіла, проте у пацієнтів із ожирінням усі маркери зберігаються на підвищеному рівні.

Изучение активности системного воспаления у больных остеоартрозом, ассоциированным с ожирением

А.И. Опимак

Проведено сравнительное изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных остеоартрозом с разной массой тела. Установлено, что у больных с остеоартрозом и ожирением уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 та ФНО- α) достоверно выше, в сравнении с пациентами с нормальной массой тела. Лечение на протяжении 6 месяцев хондроитина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом обеспечивает снижение содержания провоспалительных цитокинов до показателей контроля у больных с нормальной массой тела, а у пациентов с ожирением все маркеры сохраняются на повышенном уровне.

Ключевые слова: остеоартроз, ожирение, провоспалительные цитокины.

Патологія. – 2010. – Т.7., №3. – С. 110–112

Study on systemic inflammation activity in patients with obesity-associated osteoarthritis

O.I. Opimakh

A comparative analysis on the content of proinflammatory cytokines in different weight patients with osteoarthritis was conducted. Patients with osteoarthritis and obesity were found to have significantly higher levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) in comparison to patients with normal body weight. 6 months treatment with chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride provides reduction in proinflammatory cytokines to levels of control in patients with normal body weight, while patients with obesity preserve abnormal markers.

Key words: osteoarthritis, obesity, proinflammatory cytokines.

Pathologia. 2010; 7(3): 110–112

Остеоартроз (ОА) розглядається як запальне захворювання, у прогресуванні якого важлива роль належить гіперпродукції прозапальних цитокінів Th1-типу (ІЛ-1 β , ФНП- α та ін.) і С-реактивному білку (СРБ). Прозапальні цитокіни ІЛ-1 β та ФНП- α порушують гомеостаз позаклітинного матриксу суглобового хряща, сприяють збільшенню вмісту супероксидних радикалів, синтезу металопротеїнази і гальмуванню синтезу їх інгібіторів, що в кінцевому результаті сприяє дегенерації хряща й розвитку ОА [6,7,9,11]. У свою чергу, наявність вісцерального ожиріння, для якого також характерна гіперпродукція маркерів запалення (ФНП- α , ІЛ-6, СРБ) адипоцитами, також може впливати на патогенез ОА й особливості його перебігу.

Мета роботи

Вивчення впливу супутнього ожиріння на рівень маркерів запалення у хворих на ОА на фоні загальноприйнятого лікування.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежено 42 хворих на ОА II та III стадій, які були поділені на 2 групи, в залежності від маси тіла. 20 пацієнтів з нормальною масою тіла (НМТ) склали I групу, 22 пацієнти з ожирінням – II групу. Ожиріння діагностували згідно з критеріями ВООЗ (1999): при

ІМТ>30 кг/м², а вісцеральний тип – при ОТ/ОС для чоловіків>0,9, для жінок>0,85. Усі пацієнти отримували диклофенак у добовій дозі 150 мг за потреби (у середньому 12–14 днів) і комбінований препарат хондроїтину сульфату й глюкозаміну гідрохлориду по 1 капсулі тричі на добу протягом першого місяця, потім по 1 капсулі двічі на день. Загальна тривалість його призначення становила 6 місяців. Контрольну групу склали 24 майже здорові особи з НМТ.

Визначення вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) у сироватці крові проводили з використанням наборів ТЗОВ «Протеїновий контур» (Росія) і ТЗОВ «Укрмедсервіс» (Україна) згідно методики виробника. Оцінку показників проводили до лікування й у динаміці через 3 і 6 місяців.

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

Результати та їх обговорення

Проведено порівняльне дослідження маркерів запалення у сироватці крові у хворих на ОА з НМТ та у пацієнтів з ОА і ожирінням. Результати вивчення вмісту прозапальних цитокінів до початку лікування, які найбільшою мірою задіяні у патогенезі ОА, підсумовано в *табл. 1*.

Таблиця 1

Вміст прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз до лікування

Показник, пг/мл	Контроль, n=20	I група, n=20	II група, n=22
ІЛ-1 β	15,6 \pm 0,51	29,5 \pm 3,44*	63,9 \pm 3,06**
ІЛ-6	4,6 \pm 0,39	7,2 \pm 0,82*	11,9 \pm 0,96**
ФНП- α	5,3 \pm 0,42	10,9 \pm 1,91*	17,6 \pm 2,44**

Примітки:

* – вірогідність показників ($p < 0,05$), у порівнянні із контролем,** – вірогідність показників ($p < 0,05$) у зіставленні I та II групи.

Першочергове значення в патогенезі ОА мають запальні й дегенеративні процеси, опосередковані ФНП- α і ІЛ-1 β [11,12]. Рівень ІЛ-1 β у хворих на ОА з НМТ був підвищеним у 1,9 рази, у порівнянні з таким у майже здорових осіб ($p < 0,001$), а за наявності ожиріння – у 4,1 рази ($p < 0,001$) і був вірогідно вищим за аналогічний показник у хворих з НМТ ($p < 0,001$).

Отже, вміст ІЛ-1 β статистично вірогідно відрізнявся від показника контролю як у хворих на ОА з НМТ, так і за наявності ожиріння у пацієнтів з ОА, у яких він перевищував показники хворих без ожиріння. Це свідчить про наявність системного запалення у пацієнтів з ОА, але його інтенсивність вища при асоціації ОА й ожиріння. Таким чином, ожиріння сприяє гіперекспресії прозапального цитокіну ІЛ-1 β , який, у свою чергу, здатний індукувати процеси запалення й деградації суглобового хряща [7,10].

Рівень ІЛ-6 у хворих I групи був вищим у 1,6 рази ($p < 0,01$), а у пацієнтів II групи – у 2,6 рази, в порівнянні з показником у майже здорових осіб ($p < 0,001$). При цьому встановлено вірогідну відмінність за вмістом ІЛ-6 між хворими з НМТ й ожирінням ($p < 0,001$).

Наявність високого рівня ІЛ-6 у хворих на ОА з ожирінням доводить роль вісцерального ожиріння в ініціації та підтриманні системного запалення, оскільки ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матричних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [3,4,8,12].

Дослідження вмісту ФНП- α показало, що у хворих I групи він зростав удвічі ($p < 0,01$), а у пацієнтів II групи рівень ФНП- α збільшувався у 3,3 рази, в порівнянні з контролем ($p < 0,001$) і відрізнявся від показників у хворих I групи ($p < 0,05$).

Відомо, що ФНП- α має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення й тканинного пошкодження при ОА, стимулює синтез простагландинів, фактора активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукуює синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, 6, 8 та ін.). ФНП- α стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену і протеогліканів [2,3,4,5,12]. Описані механізми можливого впливу ФНП- α на компоненти гомеостазу, запалення й опорно-рухового апарату можуть підтримувати дегенеративні й запальні процеси в суглобах.

Підсумовуючи результати порівняльного дослідження вмісту прозапальних цитокінів у хворих на ОА з НМТ і з ожирінням, можна зробити висновок, що наявність останнього сприяє підвищенню рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α . Якщо у хворих на ОА з НМТ були вірогідно підвищеними, в порівнянні з контролем, рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , то у хворих на ОА з ожирінням усі досліджувані маркери активності запалення були вірогідно вищими за такі у хворих з НМТ. Це доводить роль вісцерального ожиріння в посиленні запалення за наявності ОА й, відповідно, в обтяженні його перебігу.

Подальші результати вивчення вмісту прозапальних цитокінів у динаміці лікування через 3 місяці від його початку представлено в *табл. 2*.

Таблиця 2

Вміст прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз на фоні лікування через 3 місяці

Показник, пг/мл	Контроль, n=20	I група, n=20	II група, n=22
ІЛ-1 β	15,6 \pm 0,51	21,9 \pm 1,81*	43,9 \pm 2,57*
ІЛ-6	4,6 \pm 0,39	5,8 \pm 0,50	8,6 \pm 0,64*
ФНП- α	5,3 \pm 0,42	9,2 \pm 1,29*	14,9 \pm 1,58*

Примітки:

* – вірогідність відмінності показників ($p < 0,05$), у порівнянні з контролем,

** – вірогідність відмінності показників між I та II групами.

Вміст ІЛ-1 β знижувався у хворих I групи до 21,9 \pm 1,81 пг/мл і був на вірогідно вищому рівні, в порівнянні з показником у майже здорових осіб ($p < 0,05$). У пацієнтів з ОА й супутнім ожирінням рівень ІЛ-1 β також знижувався, але залишався при цьому вищим за показник у контролі ($p < 0,001$). Рівні ІЛ-1 β у хворих на ОА з ожирінням були вірогідно вищими за рівні у хворих на ОА з НМТ I групи ($p < 0,001$). Це свідчить про те, що призначена терапія забезпечувала певний протизапальний ефект щодо зниження прозапального ІЛ-1 β у хворих на ОА, але за наявності ожиріння він зберігався на вірогідно вищому рівні, у порівнянні з контролем і таким у хворих із НМТ.

Аналіз вмісту ІЛ-6 через 3 місяці від початку лікування показав зниження його рівня у хворих I та II груп. У пацієнтів I групи вміст ІЛ-6 наближався до показника контролю, а у хворих II групи залишався на вірогідно вищому рівні в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Вміст ФНП- α у хворих I групи мав тенденцію до зниження, знижувався й у хворих II групи до 14,9 \pm 1,58 пг/мл, але при цьому був вірогідно вищим за показник норми ($p < 0,05$). Отже, через 3 місяці від початку лікування протизапальний ефект у хворих I групи полягав у зниженні вмісту маркерів запалення ІЛ-1 β та ФНП- α , нормалізації вмісту ІЛ-6. У хворих II групи також спостерігалось зниження вмісту ІЛ-6, ІЛ-1 β та ФНП- α , але їх рівень був вищим за показники контролю та за такі у хворих з НМТ.

Результати визначення вмісту прозапальних цитокінів через 6 місяців від початку лікування представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Вміст прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз на фоні лікування через 6 місяців

Показник, пг/мл	Контроль, n=20	I група, n=20	II група, n=22
ІЛ-1 β	15,6 \pm 0,51	19,2 \pm 1,84	29,4 \pm 2,17*
ІЛ-6	4,6 \pm 0,39	5,4 \pm 0,47	6,5 \pm 0,35*
ФНП- α	5,3 \pm 0,42	6,8 \pm 0,71	11,9 \pm 1,12*

Примітки:

* – вірогідність показників ($p < 0,05$), у порівнянні із контролем,

** – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) показників між I та II групами.

Встановлено, що через 6 місяців від початку лікування у хворих I групи рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α) були в межах фізіологічної норми, що підтверджує протизапальну адекватність і ефективність призначеної терапії – поєднання хондроїтину сульфату й глюкозаміну гідрохлориду, які здатні викликати не лише синтез протеогліканів і колагену, але зменшувати активність лейкоцитарної еластази, колагенази, аггрекенази, пригнічувати ІЛ-1-стимульований синтез простагландинів фібробластами, ІЛ-6 та ФНП- α [1]. Застосування цих препаратів сприяло нормалізації вмісту прозапальних цитокінів у хворих I групи, а у пацієнтів II групи – їх зниженню зі збереженням на підвищеному рівні.

Висновки

Отримані дані свідчать про наявність системного запалення низької інтенсивності при ОА, а також про зростання його активності при асоціації ОА й ожиріння, що підтверджено вірогідно вищим рівнем маркерів запалення, в порівнянні з хворими на ОА та НМТ.

Збереження на підвищеному рівні маркерів системного запалення у хворих на ОА з ожирінням після шестимісячного лікування свідчить про збереження запалення низької інтенсивності й необхідність посилення протизапального ефекту терапії.

Перспективним є подальше вивчення механізмів системного запалення при асоціації ОА й ожиріння з метою розробки модифікованих підходів лікування.

Відомості про автора:

Опімах О.І., клінічний ординатор каф. внутрішньої медицини післядипломної освіти з курсом пропедевтики Медичного інституту СДУ.

Адреса для листування:

Опімах Олександр Іванович. 40035, м. Суми, вул. Заливна, буд. 17, кв. 79.

Тел.: (067)3796149; факс: (0542)775705.

E-mail: therapiasumdu@mail.ru

Література

1. Беневольтская Л. Эффективность препарата терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование) / Беневольтская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. // Проблемы остеологии. – 2005–2006. – Т. 8/9, № 4–1. – С. 9–12.
2. Dahaghin S. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study / Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S.M., Koes B.W. et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 916–920.
3. Goldring M.B. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines / Goldring M.B. // Curr. Rheumatol. Rep. – 2000. – Vol. 2, № 6. – P. 459–465.
4. Goldring M.B. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide / Goldring M.B., Berenbaum F. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2004. – Vol. 427. – P. 37–46.
5. Magliano M. Obesity and arthritis / Magliano M. // Menopause Int. – 2008. – Vol. 14. – P. 149–154.
6. Martel-Pelletier J. The interleukin-1 receptor in normal and osteoarthritis human articular chondrocytes: identification as the type I receptor and analysis of binding kinetics and biologic function / Martel-Pelletier J., McCollum R., DiBattista J. et al. // Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 530–540.
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 / Miller G.D., Nicklas B.J., Loeser R.F. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 644–651.
8. Otterness I.G. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis. Relationship of the markers to clinical end-points / Otterness I.G., Weiner E., Swindell A.C. et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2001. – Vol. 9, № 3. – P. 224–231.
9. Penninx B.W. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis / Penninx B.W., Abbas H., Ambrosius W. et al. // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 31, № 10. – P. 2027–2031.
10. Sonne-Holm S. Osteoarthritis and obesity / Sonne-Holm S., Jacobsen S. // Ugeskr Laeger. – 2006. – 168, №2. – P. 187–190.
11. Spector T.D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study / Spector T.D., Cicuttini F., Baker J., Loughlin J. // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 940–943.
12. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases / Verbruggen G. // Rheumatology (Oxford). – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 129–138.
13. Westacott C.I. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? / Westacott C.I., Sharif M. // Semin Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 25, № 4. – P. 254–272.