

Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів із артеріальною гіпертензією та ожирінням

I. В. Корж

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків

У статті розглядається вміст у сироватці крові запальних цитокінів, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та лептину у хворих на різних стадіях остеоартрозу великих суглобів (колінного, кульшового), поєднаного із артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням. У результаті проведення досліджень було встановлено, що концентрація запальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 поступово зростала у всіх дослідних групах хворих. Вміст ФНП- α у сироватці крові не був підвищеним лише у хворих на остеоартроз І та ІІ стадій із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла, у решти хворих відбувалося його поступове зростання. Вміст у сироватці крові ІЛ-4 збільшився лише у хворих із ІІІ стадією остеоартрозу з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що пов'язано із його протизапальними властивостями. Концентрація лептину у сироватці крові хворих зростала відповідно до стадій остеоартрозу та збільшення індексу маси тіла пацієнтів. **Ключові слова:** остеоартроз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин- α , лептин.

На сучасному етапі розвиток остеоартрозу (ОА) часто пов'язують із порушеннями імунітету [2]. Основне значення у патогенезі ОА мають порушення синтезу запальних і прозапальних цитокінів та білків гострої фази запалення. Також було встановлено особливості у показниках ІЛ-1 β , фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та ІЛ-6 у хворих на ОА та на ОА, поєднаний із артеріальною гіпертензією (АГ). Здатність прозапальних цитокінів змінювати функцію ендотелію судин, модулювати рівень продукції нейромедіаторів та стимулювати симпатоадреналову систему, можливо, частково зумовлює розвиток АГ при ОА [1].

За результатами досліджень С.М. Цвінгер [7], вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6 та ІЛ-18) у хворих на первинний ОА підвищувався зі збільшенням кількості уражених суглобів і меншою мірою залежав від рентгенологічної стадії захворювання. При розвитку синовіту та за наявності АГ визначають максимальне збільшення у крові концентрацій даних медіаторів. Рівень цитокіну ІЛ-4 був суттєво нижче у хворих із генералізованою формою ОА, а концентрація ІЛ-10 не змінювалася. Між прозапальними цитокінами (ІЛ-1, ІЛ-3, ФНП- α), основними маркерами ендотеліальної дисфункції, а також тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією ОА і кількістю уражених суглобів було встановлено кореляційні взаємозв'язки, які свідчили про можливе значення даних показників у прогресуванні деструкції хряща і розвитку АГ у хворих на первинний ОА.

Недостатньо вивченими є біохімічні медіатори запалення, пов'язані із розвитком і прогресуванням остеоартрозу колінного суглоба. Німецькі вчені оцінювали роль цитокінів та металопротеїназ у патогенезі ОА колінного суглоба залежно від віку та індексу маси тіла (ІМТ). Для визначення біохімічних медіаторів у синовіальній рідині 82 хворих на гонартроз використовували метод ІФА. Було досліджено інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-18), хемокіни (MCP-1, MIP-1a, IL-8), фактори росту (HGF і VEGF) та матриксні металопротеїнази (MMP-1, MMP-2,

MMP-9 і MMP-13). У результаті було встановлено кореляції між ІЛ-7 та віком хворих: високий показник ІЛ-7 був у пацієнтів віком від 59 до 72 років, але із різними формами гонартрозу. Відомо, що у хворих із важкими формами ОА колінних суглобів був низький рівень ІЛ-7. Існувала також негативна кореляція між рівнем MMP-1 у синовіальній рідині та ступенем важкості ОА [8].

Сьогодні у багатьох дослідженнях вивчають метаболічні порушення у хворих на ОА та ожиріння. Ожиріння характеризується підвищеним рівнем лептину та інших адипоцитокінів, які зумовлюють розвиток запалення низької інтенсивності [6, 9, 10–12]. Рівень лептину корелює із масою жирової тканини і ступенем запалення і може відігравати певну роль у патогенезі ОА, зокрема у метаболічних змінах хондроцитів. За даними Л.Н. Приступи та співавторів [4], прямий вплив лептину на хондроцити реалізується разом із ІФН- γ та ІЛ-1 β шляхом сприяння синтезу оксиду азоту (NO), який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів. Таким чином, участь ожиріння у патогенезі ОА можна пояснити гіперпродукцією лептину та його впливом на імунну систему та розвиток запалення. Зважаючи на те, що механізми, за допомогою яких лептин виступає в ролі модулятора імунозапальної відповіді, є досить складними, існує багато аспектів, що стосуються взаємодії лептину із запаленням та імунною системою. Незважаючи на істотні успіхи у вивченні патогенетичних механізмів ОА у поєднанні з АГ та ожирінням, залишається багато питань, які потребують подальшого вирішення.

Метою дослідження було визначити вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на ОА та встановити їхню роль у патогенезі деформівного артрозу, що поєднується з АГ, надлишковою вагою (НВ) та ожирінням (ОЖ) на різних стадіях патологічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі відділів лабораторної діагностики та імунології, консервативного лікування та реабілітації ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» протягом 2008–2013 рр. Усього було досліджено 120 пацієнтів віком від 42 до 72 років (60 чоловіків та 60 жінок, з них 80% – хворі на коксартроз, 20% – на гонартроз), яких розподілили на 4 дослідні групи і 2 контрольні групи, у кожній групі – по 10 осіб різної статі: 1-а група (n=20) – хворі на ОА І та ІІ стадії із АГ і НВ, 2-а група (n=20) – хворі на ОА І та ІІ стадії із АГ і ОЖ І ступеня, 3-я група (n=20) – хворі на ОА ІІІ стадії із АГ та НВ, 4-а група (n=20) – хворі на ОА ІІІ стадії із АГ та ОЖ І ступеня. У контрольні групи включали хворих на ОА І та ІІ стадії – 1-а контрольна група (n=20), та на ОА ІІІ стадії – 2-а контрольна група (n=20) без супутньої патології. Стадію ОА визначали за рентгенологічною класифікацією Kellgren and Lawtence [3]. У якості клінічно здорових людей використовували донорів (n=20) віком від 25 до 63 років, з них – 10 чоловіків та 10 жінок. У сироватці крові хворих визначали

Таблиця 1

Концентрація цитокінів і лептину в сироватці крові хворих з остеоартрозом I-II стадій із АГ та ОЖ

Показники	Клінічно здорові особи, n=10	Хворі на ОА I та II стадій, n=20	1-а група: хворі на ОА I та II стадій з АГ і НВ, n=20	2-а група: хворі на ОА I та II стадій з АГ і ОЖ, n=20
ІМТ, кг/м ²	18,5–24,9	18,5–24,9	25,0–29,9	30,0–34,9
ІЛ-1, пг/мл	5,50±0,93	14,91±0,94***	17,89±0,47*	22,79±0,64***
ІЛ-4, пг/мл	6,50±1,31	7,96±0,74	7,88±0,23	8,25±0,23
ІЛ-6, пг/мл	5,10±0,98	23,07±2,47***	31,50±1,11*	33,49±0,85**
ФНП-α, пг/мл	3,00±0,55	2,98±0,47	3,05±0,12	6,33±0,16***
Лептин, нг/мл				
Чоловіки, n=10	3,92±0,12	5,16±0,20**	13,50±0,46***	22,52±0,83***
Жінки, n=10	7,81±0,32	10,16±0,60*	18,12±1,03***	31,25±1,45***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з клінічно здоровими особами;
* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 порівняно з хворими на ОА I та II стадій

Таблиця 2

Концентрація цитокінів і лептину в сироватці крові хворих з остеоартрозом III стадії із АГ та ОЖ

Показники	Клінічно здорові особи, n=10	Хворі на ОА III стадії, n=20	3-я група: хворі на ОА III стадії з АГ і НВ, n=20	4-а група: хворі на ОА III стадії з АГ і ОЖ, n=20
ІМТ, кг/м ²	18,5–24,9	18,5–24,9	25,0–29,9	30,0–34,9
ІЛ-1, пг/мл	5,50±0,93	21,6±2,10***	27,47±0,59*	32,02±1,04**
ІЛ-4, пг/мл	6,50±1,31	11,45±0,92***	12,42±0,29	14,27±0,42*
ІЛ-6, пг/мл	5,10±0,98	40,51±3,20***	50,59±1,09*	50,30±1,62*
ФНП-α, пг/мл	3,00±0,55	3,87±0,62	5,81±0,10*	8,65±0,28***
Лептин, нг/мл				
Чоловіки, n=10	3,92±0,12	7,25±0,47***	12,98±0,37***	27,02±1,13***
Жінки, n=10	7,81±0,32	14,23±0,85***	23,66±0,62***	37,30±1,75***

Примітки: *** – p<0,001 порівняно з клінічно здоровими особами;
* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 порівняно з хворими на ОА III стадії

вміст цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6), ФНП-α та лептину за методом ІФА із використанням наборів ТОВ «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакету Statistica комп'ютерної програми Microsoft Excel-2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ОА I та II стадій відбувалося зростання концентрації в сироватці крові ІЛ-1 у 2,7 рази, ІЛ-6 – у 4,5 рази порівняно з показниками у клінічно здорових людей (табл. 1). Такі зміни цитокінового профілю пов'язані із розвитком запального процесу у суглобах, адже ІЛ-1 стимулює синтез простагландинів та лейкотрієнів. При ОА ІЛ-1 зумовлює проліферацію фібробластів і синтез колагенази в синовіальних оболонках суглобів, а також індукуює синтез 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. У хворих 1-ї групи вміст ІЛ-1 був вище на 20%, 2-ї групи – на 52,9%. ІЛ-6 у хворих 1-ї групи був вище на 36,5%, 2-ї групи – на 41,2% порівняно з показниками хворих на ОА I та II стадій. Вміст ІЛ-4 у сироватці крові хворих 1-ї та 2-ї групи не змінився, а концентрація TFN-α зросла лише у 2-ї групі в 2,1 разу порівняно з показниками хворих на I та II стадіях ОА та 1-ю групою. Показники лептину у сироватці крові також змінилися: у 1-ї групі – в 2,6 разу у чоловіків та в 1,8 рази у жінок, у 2-ї – в 4,4 разу у чоловіків та в 3,1 разу у жінок (див. табл. 1). Ці зміни

рівня цитокінів можна пояснити наступним: лептин – цитокіно-подібний гормон, який є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів [4].

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 [4]. 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 ОА [1, 4]. Таким чином, у хворих на I–II стадіях ОА із АГ, НВ та ОЖ відбувається поступове зростання в сироватці крові запальних цитокінів, яке співпадає із збільшенням концентрації лептину в 1-ї та 2-ї групах, а вміст ФНП-α був підвищений у 2-ї групі хворих. У хворих на III стадії ОА вмісту в сироватці крові ІЛ-1 збільшився у 3,9 рази, ІЛ-4 – у 1,8, ІЛ-6 – у 7,9 рази порівняно із клінічно здоровими особами (табл. 2). У хворих 3-ї групи концентрація в сироватці крові ІЛ-1 була вище на 27,2%, ІЛ-6 – на 24,9%, ФНП-α – на 50,1%, лептину у чоловіків – на 79%, у жінок – на 66,3% порівняно з хворими на ОА III стадії.

Найвищий вміст цитокінів та лептину спостерігали у сироватці крові хворих 4-ї групи: ІЛ-1 підвищився на 48,2%, ФНП-α – у 2,2 разу, також відбувалося зростання протизапального ІЛ-4 на 24,6% порівняно з хворими на ОА III стадії.

Вміст лептину у сироватці крові хворих 4-ї групи був збільшений у 3,7 разу у чоловіків і в 1,6 разу у жінок. Найвища концентрація лептину у сироватці крові хворих 4-ї групи зумов-

лена значною масою жирової тканини, і як наслідок – високим ступенем деструктивних процесів у хрящовій тканині уражених суглобів. Механізми деградації суглобового хряща, на нашу думку, зумовлені прямим впливом лептину на хондроцити, що спричиняє підвищений синтез ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ОА. Відомо, що остеобласти і хондроцити здатні самостійно синтезувати лептин, що пояснює його зростання у сироватці крові у хворих на ОА без НВ та ОЖ [4].

Підвищення синтезу ІЛ-4 зумовлено його протизапальними властивостями, які полягають у пригніченні активності макрофагів та синтезу ними запальних цитокінів, а також активізацією синтезу імуноглобулінів. Відомо, що збільшення синтезу в організмі протизапальних цитокінів має назву «синдром компенсаторної протизапальної відповіді», прогресування якого закінчується імунодефіцитним станом організму і може свідчити про дисбаланс усіх ланок імунної відповіді та несприятливий прогноз захворювання [5].

ВИСНОВКИ

1. Первинні імунологічні порушення в організмі хворих на остеоартроз, що поєднуються з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням, полягають у дії лептину як ключового фактора метаболізму хондроцитів та синтезу про- і запальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α), які спричиняють активацію симпатoadrenalової системи, змінюють метаболізм ендотелію судин, тим самим спричинюючи підвищення артеріального тиску і руйнування хрящової тканини уражених суглобів.

2. На III стадії остеоартрозу, що поєднується з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням, розвивається «синдром компенсаторної протизапальної відповіді», прогресування якого супроводжується підвищенням рівня ІЛ-4 і може спричинити імунодефіцитний стан в організмі пацієнтів.

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

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження вмісту в сироватці крові білків гострої фази і маркерів метаболізму сполучної тканини для встановлення взаємозв'язку для оцінювання ступеня системного запального процесу в організмі хворих на ОА із АГ та ОЖ.

Содержание цитокинов и лептина в сыворотке крови больных с остеоартрозом крупных суставов в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением

И.В. Корж

В статье рассматривается содержание в сыворотке крови воспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и лептина у больных на разных стадиях остеоартроза крупных суставов (коленного, тазобедренного), сочетанного с артериальной гипертензией, избыточным весом и ожирением. В результате проведения исследований было установлено, что концентрация воспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 нарастала во всех опытных группах больных. Содержание ФНО- α в сыворотке крови не было повышенным только у больных с остеоартрозом I и II стадий с артериальной гипертензией и избыточным весом, у остальных больных происходило его постепенное возрастание. Содержание в сыворотке крови ИЛ-4 увеличилось лишь у больных III стадии остеоартроза с артериальной гипертензией и ожирением, что связано с его противовоспалительными свойствами. Концентрация лептина в сыворотке крови больных возрастала соответственно стадиям остеоартроза и увеличению индекса массы тела пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, ожирение, интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , лептин.

Cytokines and leptin levels in patients with osteoarthritis large joints in combination with hypertension and obesity

I.V. Korzh

The article considers with the content of serum inflammatory cytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and leptin levels in patients at different stages of osteoarthritis of the large joints (knee, hip), combined with hypertension, overweight and obesity. The study found that the concentration of inflammatory cytokines such as IL-1 and IL-6 was growing in all experimental groups of patients. The content of TNF- α in the serum was increased only in patients with osteoarthritis of the stages I and II with hypertension and excess over weight, the remaining patients it occurred gradually increase. The content of serum IL-4 increased only in patients with stage III osteoarthritis with hypertension and obesity, due to its anti-inflammatory properties. The concentration of leptin in the serum of patients with increased accordingly stages of osteoarthritis and increased body mass index of patients.

Key words: osteoarthritis, hypertension, obesity, interleukins, tumor necrosis factor- α , leptin.

Сведения об авторе

Корж Ирина Валерьевна – ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», 61064, г. Харьков, ул. Пушкинская, 80; тел.: (050) 902-72-05. E-mail: irynakorzh@me.com.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алексеев Е.Ю. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексеев, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1. – Вып. 1. – С. 54–58.
- Идиопатический остеоартроз коленного сустава I–II стадии: иммунологические аспекты / И.В. Сазонова, М.В. Чепелева, Е.А. Волокитина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 3(49). – С. 11–14.
- Остеоартроз: вопросы патогенеза и

- лечение / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, М.В. Николенко // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 47–53.
- Приступа Л.Н. Роль лептину в патогенезе остеоартроза при ожирении / Л.Н. Приступа, О.І. Опімах // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 64–67.
- Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В.И. Макарова, А.И. Макаров // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 31–35.
- Фильченков А.А. Лептин, адипоциты и ожирение организма / А.А. Фильченков, В.Н. Залесский // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. –

- Т. 6, № 3. – С. 30–37.
- Цвингер С.М. Клинико-патогенетическое значение изменений некоторых показателей воспаления и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с первичным остеоартрозом: Дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.04 / Цвингер С.М. – Чита, 2011. – 161 с.
- Interleukin-7 levels in synovial fluid increase with age and MMP-1 levels decrease with progression of osteoarthritis / R. Rubenhagen, J.P. Schtrumpf, K.M. Sturmer [et al.] // Acta. Orthop. – 2012. – N 83 (1). – P. 59–64.
- Leptin beyond body weight regulation-current concepts concerning its role in immune function and inflammation /

- R. Lago, R. Gymez, F. Lago [et al.] // Cell Immunol. – 2008. – N 252 (1–2). – P. 139–145.
- Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights / M. Otero, R. Lago, F. Lago [et al.] // FEBS Lett. – 2005. – N 579 (2). – P. 295–301.
- Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine / Otero M, Lago R, Gymez R [et al.] // Drug News Perspect. – 2006. – N 19 (1). – P. 21–26.
- Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin / Otero M, Lago R, Gomez R [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2006. – N 45 (8). – P. 944–950.