ГБОУ ВПО

Новосибирский государственный медицинский университет

Минздрава России

На правах рукописи

Трифонова

Елена Петровна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОАРТРИТА В СОЧЕТАНИИ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

14.01.22 – Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Зонова Елена Владимировна

Новосибирск

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ …….2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……...5
ВВЕДЕНИЕ ……...7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРИТРИТА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА…….16
1.1. Распространенность остеоартрита, проблема коморбидности 16
1.2. Особенности болевого синдрома и функционального статуса у больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го тип …….20
1.3. Особенности психоэмоциональной сферы и качества жизни у больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го тип ……..24
1.4. Иммунологические особенности патогенеза остеоартрита в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа ...28
1.5. Заключение ……33
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ……34
2.1. Характеристика обследованных групп пациентов ……34

2.2. Методы клинического обследования ……36

2.3. Методы лабораторного обследования ……37

2.4. Статистическая обработка данных. ……38

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРИТА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ……..39

3.1. Особенности клинического течения остеоартрита в сочетании с ожирением.....39

3.1.1. Болевой синдром и функциональный статус у больных остеоартритом с ожирением ..... …. 40

3.1.2. Психоэмоциональная сфера / качество жизни у больных остеоартритом с ожирением…….....43

3.2. Клиническое течение остеоартрита в сочетании с метаболическим синдромом.....44

3.2.1. Болевой синдром и функциональный статус у больных остеоартритом с метаболическим синдромом 45

3.2.2. Психоэмоциональная сфера и качество жизни у больных остеоатритом с метаболическим синдромом 47

3.3. Клиническое течение остеоартрита в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа 48

3.3.1. Болевой синдром и функциональный статус больных остеоартритом с сахарным диабетом 2-го типа 50

3.3.2. Психоэмоциональная сфера и качество жизни у больных остеоатритом с сахарным диабетом 2-го типа 52

3.3.3. Зависимость клинического течения остеоатрита в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа от уровня компенсации углеводного обмена …….....53

3.4. Содержание провоспалительных цитокинов и оксида азота в сыворотке крови больных при нарушениях липидного и углеводного обмена 54

3.4.1. Больные остеоартритом с ожирением 55

3.4.2. Больные остеоартритом с метаболическим синдромом 58

3.4.3. Больные остеоартритом с сахарным диабетом 2-го типа 59

3.5. Содержание провоспалительных адипокинов в сыворотке крови больных при нарушениях липидного и углеводного обмена 62

3.5.1. Больные остеоартритом с ожирением 63

3.5.2. Больные остеоартритом с метаболическим синдромом 64

3.5.3. Больные остеоартритом с сахарным диабетом 2-го типа 65

3.6. Системное воспаление при нарушениях липидного и углеводного обмена ... 67

3.6.1. Остеоатрит и ожирением 67

3.6.2. Остеоатрит с метаболическим синдромом 68

3.6.3. Остеоатрит с сахарным диабетом 2-го типа 69

3.7. Зависимость содержания провоспалительных медиаторов у больных остеоатритом с сахарным диабетом 2-го типа от уровня компенсации углеводного обмена 71

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 79

ВЫВОДЫ 92

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 94

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АС – анкилозирующий спондилоартрит

БАВ – биологически-активные вещества

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДА – диабетические ангиопатии

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КЖ – качество жизни

МНК – мононуклеары

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

НПВП – нестероидно-провоспалительные препараты

ОА – остеоартрит

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РА – ревматоидный артрит

СД1 – сахарный диабет 1-го типа

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ACR – американская коллегия ревматологов

ADAMTS – дезинтегрин-подобные металопротеиназы с тромбоспондином 1-го типа

CSQ – coping strategies questionnaire – опросник для оценки копинг-стратегий преодоления болевого синдрома

FIHOA – functional Index of Hand OA — индекс для оценки функции кисти

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOOS – hip injury and Ostheoarthritis Outcome Score — опросник для оценки повреждений в тазобедренном сутставе

IL – интерлейкин

KOOS – knee injury and Ostheoarthritis Outcome Score — опросник для оценки повреждений в коленном суставе

MMPs – матриксные металопротеиназы

NO – оксид азота

NOS2 – индуцибельная синтаза оксида азота

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire – опросник, оценивающий уровень депрессивных расстройств

RAGE – рецепторы к конечным продуктам гликирования

SF-36 – short form of index quality of life – краткая форма индекса для оценки качества жизни

TNF-α – фактор некроза опухоли альфа

WHS – всемирное исследование здоровья

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index for Knee / Hip – индекс активности артрита Западного Онтарио и Университета McMaster для коленного / тазобедренного суставов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание, поражающее все компоненты сустава у 10–15 % взрослого населения [1] и являющееся лидирующей причиной нетрудоспособности и существенного снижения качества жизни (КЖ) пациентов [2, 3]. Физическая нетрудоспособность больных ОА связана с коморбидностью [2, 4] – наличием двух или более заболеваний у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Установлено, что больные ОА имеют значительно более высокий риск развития сопутствующей патологии, чем пациенты, им не страдающие [2, 5]. В результате многочисленных исследований выявлены основные факторы риска смерти у пациентов с ОА: степень тяжести ОА (выраженность боли и нарушения функции), пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний [6–8]: сердечно-сосудистых (ССЗ) [9–11], патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12, 13], метаболического синдрома (МС) [14, 15], сахарного диабета 2-го типа (СД2) [16–18].

К дополнительным факторам формирования ОА опорных (коленных и тазобедренных) суставов относятся избыточная масса тела и ожирение пациентов [19, 20]. Жировая ткань – значимый фактор формирования ноцицептивного компонента боли при ОА, который способствует ее поддержанию и усилению у больных с ОА [21]. В литературе имеются сведения о качестве жизни (КЖ) больных ожирением, МС и СД2 в различных популяциях. Обсуждается влияние на него инсулинотерапии, метаболического контроля, осложнений СД2. Доказано потенциальное воздействие гипергликемии на функциональные способности пациента [22, 23], установлена зависимость тревоги, депрессии, эмоционального благополучия от уровня показателей гликированного гемоглобина (НвА1с) [24]. Хроническая гипергликемия у пациентов с МС и СД2 также ассоциирована с ограничением амплитуды движений в коленных и плечевых суставах у пациентов

с СД2, в сравнении с лицами, страдающими ОА без нарушений углеводного обмена [16, 17, 25, 26]. Рентгенологическое исследование позволило выявить у больных ОА с СД2 гораздо большие морфологические изменения коленных суставов. Рентгенологическая стадия у больных ОА в среднем соответствует 1,25+1,14 стадии, тогда как при ОА на фоне СД2 диагностируется 2,34+0,63 стадии соответственно [17]. В одном из исследований [27] было показано, что выраженная декомпенсация углеводного обмена (HbA1c> 10 %) ассоциирована с усилением боли (более 80 мм по ВАШ), большими функциональными нарушениями и синовитами у больных ОА коленных суставов в сочетании с СД2.

Несмотря на то, что ОА и ожирение, МС, СД2 – наиболее часто сочетаемые формы коморбидной патологии, их клинические характеристики остаются недостаточно изученными.

Длительное время ОА рассматривался как дегенеративное поражение суставов, однако исследования последних лет позволили пересмотреть взгляды на роль иммунной системы и воспаления в патогенезе этого заболевания. Существуют многочисленные данные о механизмах ОА. Выделена роль таких противосполительных медиаторов, как цитокины (интерлейкины (IL): IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)), оксид азота (NO), простагландин Е, нейропептиды, молекулы сигнальных путей, матриксные металлопротеиназы (MMPs), дезинтегринподобные металопротеиназы с тромбоспондином 1-го типа (ADAMTS) и др., что приводит к изменениям хрящевой ткани и других структурных единиц сустава [28–31]. Известно, что жировая ткань, окружающая сустав, способна секретировать биологически активные вещества (БАВ) — адипокины. Повышенное содержание адипокинов в субхондральной кости, структурных единицах хряща у пациентов с ОА и ожирением способно влиять на гомеостаз хрящевой ткани. Показано, что высокие уровни лептина обнаружены в суставной ткани у больных ОА в сравнении со здоровыми донорами и его экспрессия индуцируется дополнительными воспалительными стимулами [32]. Кроме того, стимуляция хондроцитов лептином, адипонектином, резистином как отдельно, так и в комбинации с другими воспалительными медиаторами вызывает

и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов, ММР и индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2) в сыворотке крови [33, 34]. В свою очередь, показано, что МС и СД2 ассоциированы с хроническим воспалением [35], которое может способствовать ускоренной деградации хрящевой ткани, в том числе и при различных стадиях ОА [36]. Помимо этого, на самих хондроцитах зарегистрированы рецепторы к конечным продуктам гликирования (RAGE), активация которых приводит к повышению синтеза провоспалительных и продегенеративных медиаторов [37]. Несмотря на большое количество исследований, указывающих на роль коморбидной патологии в прогрессии ОА, иммунологические особенности различных фенотипов течения исследованы недостаточно.

Можно предположить, что при ОА в сочетании с ожирением, МС, СД2 синтез провоспалительных и продегенеративных медиаторов будет также изменен и взаимосвязан с клиническими симптомами.

Таким образом, отсутствие данных о клинических и иммунологических характеристиках ОА в сочетании с эндокринной коморбидной патологией, сведений о связи с КЖ и параметрами прогрессии ОА, наличие определенных взаимосвязей в патогенезе данных нозологий определили цели и задачи исследования.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время Y. Fu [19], И.Г. Красивиной [16], D. Shin [14], А.А. Лаврухиной [17], F. Berenbaum [38] и другими проведены исследования, в которых показаны аспекты, характеризующие особенности патогенеза и клинической картины ОА в зависимости от такой сопутствующей патологии, как ожирение, МС и СД2. Анализом психологических нарушений у данных пациентов занимались S. Barendse с соавт. [22], S. Ali, И.Г. Красивина [16], А.А. Лаврухина [17] и др.

Для нашего исследования особую ценность представляют работы F. Berenbaum [38], J. Sellam [28], O. Stannus [31], описывающие механизмы

прогресии ОА при сопутствующих углеводных нарушениях, а также R.F. Loeser [37], E.H. Kang [33], R.A. Puenpatom [35], изучающие особенности патогенеза ОА при МС и СД2.

Однако публикаций по особенностям клинической картины и иммунопатогенеза ОА в сочетании с такой коморбидной патологией, как ожирение, МС и СД2 нет.

Практически не используются диагностические и терапевтические возможности при ОА с учетом сопутствующей патологии. Это связано как с отсутствием достаточного количества исследований, так и с дефицитом разработки специализированных программ реабилитации для данной категории пациентов.

Таким образом, недостаточная научная разработанность указанной проблемы определили тему, цель и задачи исследования.

Цель исследования

На основании вышесказанного, целого комплексного исследования является изучение особенностей течения остеоартрита, ассоциированного с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа кроме того, необходимо выделить факторы неблагоприятного прогноза течения заболевания, обусловленные коморбидностью.

Задачи исследования

1. Выделить особенности клинического течения, функционального статуса и состояния психоэмоциональной сферы больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа.
2. Изучить распределение медиаторов воспаления в сыворотке крови у больных остеоартритом при нарушениях липидного и углеводного обменов.
3. Исследовать уровень системного воспаления у больных остеоартритом с нарушениями липидного и углеводного обмена.

4. Изучить распределение провоспалительных медиаторов в сыворотке крови у больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена.
5. Определить факторы риска прогрессирования остеоатрита, обусловленные коморбидностью и обосновать возможность выделения вариантов течения заболевания в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Научная новизна

Впервые при исследовании случай-контроль с использованием комплекса клинических и инструментальных методов, включающих рентгенографию, определены клинико-иммунологические особенности ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2, а также взаимосвязи выраженности системного воспаления с тяжестью клинических проявлений ОА. На основании полученнных данных выделены варианты течения ОА в зависимости от сопутствующих нарушений жирового или углеводного обмена. Определена зависимость клинического течения остеоартрита от степени компенсации СД2. Изучены иммунологические биомаркеры прогрессирования ОА в сочетании с эндокринной патологией и их связь с тяжестью клинических проявлений ОА, которые в дальнейшем возможно использовать при диагностике и разработке программ реабилитации для данных групп пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволят выделять больных с быстрым прогрессированием ОА, прогнозировать течение ОА, определять меры профилактики, тактику обследования и лечения больных, особенно на ранних стадиях заболевания, в зависимости от сопутствующих нарушений жирового и углеводного обмена. Определены иммунологические биомаркеры прогрессирования ОА и показаны их ассоциации с тяжестью течения клинической

картины. Детальная клиническая, иммунологическая характеристики ОА в сочетании с ожирением, МС, СД2 позволят определить стратегии дальнейших исследований, направленных на изучение патогенеза выделенных коморбидных форм заболевания и разработку тактики выбора оптимальных мишеней терапии.

Результаты данного исследования позволят обосновать использование комплексных подходов к терапии и программам реабилитации ОА в сочетании с эндокринной коморбидной патологией, снижение прогрессии к инвалидизации. На основании установленных клинико-иммунологических особенностей ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2 можно прогнозировать течение ОА у конкретного больного, что позволит своевременно применять диагностические и терапевтические возможности в рамках персонифицированной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сопутствующие течению ОА ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа способствуют формированию особенностей клинического течения с выраженными функциональными и психосоматическими нарушениями.
2. Нарушения жирового и углеводного обменов у больных ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2 активируют синтез медиаторов воспаления, ассоциированных с тяжестью клинического течения ОА и психосоматическими особенностями личности.
3. Степень компенсации углеводного обмена определяет тяжесть клинического течения ОА.
4. По наличию сопутствующих течению ОА ожирения, МС, СД2 можно прогнозтровать тяжесть клинических проявлений ОА, низкое качество жизни, прогрессирование психосоматических нарушений.

Степень достоверности

Достоверность проведенного исследования и полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала с применением современных методов анлиза данных. В работе использованы валидизированные шкалы и опросники, современные иммунологические и лабораторные методы и оборудование. Исследование проведено в стандартизированных условиях на материале, достаточном для выполнения поставленных задач. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены в соответствии с современными стандартами сбора и обработки научных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования представлены на II Всероссийской научной конференции молодых ученых (Санкт-Петербург, 2012 г.); Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов «EULAR» (Мадрид, 2013 г.); VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013 г.); VI съезде ревматологов России (Москва, 2013 г.); XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 2013 г.); Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов «EULAR» (Париж, 2014 г.); Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015 г.); Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов «EULAR» (Рим, 2015 г.); Научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматологического больного» (Новосибирск, 2015 г.); Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов «EULAR» (Лондон, 2016 г.).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты работы внедрены и используются на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России с целью выделения группы больных с высоким риском прогрессирования ОА и сопутствующей эндокринной патологией для ранней диагностики и последующего выбора тактики терапии и реабилитации. Материалы диссертации используются при чтении лекций и при проведении практических занятий для студентов, ординаторов и врачей.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 8 тезисов в сборниках конференций, изданных в России, 6 тезисов в зарубежных изданиях (EULAR, Annals of Rheumatic Diseases).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 119 странице машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками, содержит 20 таблицу. В списке литературы приводится 22 отечественных и 178 зарубежных источника.

Личный вклад автора

Автором проанализированы литературные данные по рассматриваемой проблеме. В соответствии с целью работы определены задачи и выбраны методы для проведения исследования. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого больного, включающая антропометрические данные,

показатели объективного осмотра, значения валидизированных опросников по симптомам ОА, функциональному статусу суставов и КЖ, сопутствующие заболевания, данные инструментального и лабораторного обследований. Больные исследованы согласно плану работы, создана электронная база для ввода данных индивидуальных карт. Выполнена статистическая обработка материала, после чего проведен анализ полученных результатов и их обсуждение, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации для клинической практики.

Результаты, представленные в данной работе, получены автором на базе Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России.

Автор искренне признательна научному руководителю работы профессору, доктору медицинских наук Е.В. Зоновой за подробное конструктивное обсуждение полученных результатов, всем сотрудникам Новосибирского государственного медицинского университета за благожелательное отношение в ходе выполнения работы, а также руководителю Новосибирского диабетологического центра О.В. Сазоновой за помощь в формировании выборки.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРИТРИТА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

1.1. Распространенность остеоартрита, проблема коморбидности

Остеоартрит – заболевание, поражажающее все компоненты сустава. Распространенность его увеличивается с возрастом пациентов [39]. Поражение опорных суставов в значительной степени определяет КЖ пациентов и является лидирующей причиной нетрудоспособности. Это требует больших затрат в системе здравоохранения на лечебно-реабилитационные мероприятия. В крупном эпидемиологическом исследовании [40] было показано, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13 % населения России старше 18 лет, причем данная нозология находится на первом месте по распространенности среди других ревматологических заболеваний. Все чаще заболевают лица среднего, наиболее трудоспособного, возраста. Установлено, что в США ОА встречается у 2 % населения моложе 45 лет, у 30 % в возрасте 45–64 лет и у 63–85 % старше 65 лет [41].

Согласно современному определению, 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: хрящевой ткани, субхондральной кости, синовиальной оболочке, связках, капсуле и периартикулярных мышцах. 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 ССЗ [1, 9–11], патологии ЖКТ [12, 13], МС [14, 15], СД2 [16–18]. Особое внимание уделяется комбинации ОА и ССЗ. На основе анализа литературных данных выдвинута гипотеза об этиопатогенетической взаимосвязи между ОА и ССЗ, основанной на хроническом неспецифическом воспалении и метаболических нарушениях, которые могут инициировать и/или ухудшить прогрессирование ОА. В свою очередь, важными факторами, ухудшающими течение сопутствующих ССЗ у пациентов с ОА, являются ограничение физических нагрузок и нерациональная фармакотерапия клинических симптомов ОА [42]. 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. Помимо этого, данные нозологии имеют общие факторы риска, такие как избыточная масса тела и пожилой возраст. Показано, что у больных ОА пожилого возраста число сопутствующих заболеваний увеличивается в 1,7 раза, причем СД2, ожирение, артериальная гипертензия встречаются в 2 раза чаще [43, 44]. Эти и другие исследования свидетельствуют о прогрессии значительной распространенности СД2 среди лиц старших возрастных групп.

В начале XXI в. ожирение стало ведущим метаболическим заболеванием в мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относится к ожирению как к глобальной эпидемии. Распространенность ожирения среди взрослого населения на данный момент очень высока: в США оно отмечено у 33 % мужчин и женщин, в арабских странах – у 30 % мужчин, 40 % женщин, а в Европейском Союзе — у 25 % мужчин и женщин [45]. Несмотря на исследования последних лет, посвященных изучению патогенеза, проблема профилактики и лечения ожирения остается открытой. Ожирение связано с повышенным риском многочисленных сопутствующих синдромов и заболеваний, таких как СД2, МС, ССЗ, гиперурикемия, дислипидемия, гиповентиляция, обструктивный синдром апноэ сна, ОА [45, 46].

Доказано, что избыточная масса тела и ожирение являются дополнительными факторами риска развития ОА, в первую очередь для опорных (коленных и тазобедренных) суставов [19, 20] и последующего эндопротезирования [47]. Исследована рентгенологическая прогрессия ОА коленных суставов при ожирении [49]. Имеются работы о его влиянии на клиническую прогрессию ОА суставов кисти [48]. Показано, что такие нефармакологические подходы, как физическая активность у пациентов с ожирением улучшают общее состояние здоровья, нивелируют болевой синдром, риск развития и прогрессии ССЗ, СД2 и др. [50]. Известно, что ожирение бывает компонентом МС. Можно предположить ухудшение клинических симптомов и прогрессию ОА у лиц с сочетанным нарушением липидного и углеводного обменов.

Количество лиц с МС растет во всем мире. Более 40 млн (или 23,7 % – 24,0 % мужчин и 23,4 % женщин), взрослых американцев страдают данной патологией [51]. В странах Азии также наблюдается тенденция к увеличению распространенности МС [52, 53]. Частота МС среди пациентов с ревматологической патологией (подагра, ОА, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС)) варьирует от 14 до 62,8 %. Эта распространенность выше, чем в контрольной популяции и не связана с приемом сопутствующих препаратов группы глюкокортикостероидов (ГКС) [54]. Логистический регрессионный анализ, проведенный в США для оценки распространенности МС среди населения, выявил, что 59 % лиц с МС имеют верифицированный диагноз ОА [35].

Наряду с этим 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 [55, 56]. Показано, что такие компоненты МС, как инсулинорезистенстность, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела и дислипидемия могут вместе или самостоятельно участвовать в патофизиологии ОА [14, 57, 58]. МС играет значительную роль в прогрессии ОА, как клинической, так и рентгенологической [14, 59]. В крупномасштабном

когортном исследовании, проведенном среди населения Японии, описана положительная корреляционная связь между компонентами МС и наличием остеофитов коленных суставов [57]. По мере накопления компонентов МС значительно увеличивается рентгенологические изменения в коленных суставах [58]. Ведущим механизмом развития и прогрессии ОА признана инсулинорезистенстность как ключевой фактор патогенеза МС [60]. Возможно, это послужило изменению представления о роли такой нозологии, как СД2, в развитии ОА.

Результаты всемирного исследования здоровья (WHS) показывают, что СД2 страдает 4 % всего населения в возрасте от 18 лет и старше [61]. В США это заболевание регистрируется у 20 % мужчин и 17 % женщин у лиц от 65 лет, в Европе – у 30 % мужчин и женщин сопоставимых групп [62].

Такая социально значимая проблема, как ассоциация СД2 с ОА, в настоящее время подтверждена рядом работ [63, 64]. Рентгенологическое исследование позволило выявить у больных ОА в сочетании с СД2 гораздо большие морфологические изменения коленных суставов. Рентгенологическая стадия у больных ОА в среднем соответствует 1,25+1,14 стадии, тогда как при наличии двух заболеваний у одного пациента (ОА и СД2) – 2,34+0,63 [27]. В одном из крупных эпидемиологических исследований R.A. Puenpatom с соавт. [35] установлено, что СД 2 встречается значительно чаще (30 %) у больных с ОА в сравнении с общей популяцией (13 %). При лучевых и ультразвуковых методах диагностики структурные изменения и синовит в суставах кистей определялись с большей частотой у пациентов, страдающих СД2 [65]. При исследовании взаимосвязи ОА кистей и коленных суставов с СД2 в популяции коренного населения Латинской Америки выявлена большая распространенность ОА: при нарушениях углеводного обмена – 49,0 % и без СД2 – 26,5 % соответственно (p <0,01) [66]. Оценка частоты коморбидности СД2 с ОА в зависимости от различных факторов установила, что дегенеративно-дистрофические изменения в суставах определяются в 60 % случаев при сопутствующем СД 2. Это превысило аналогичные значения в контрольной группе (42,9 %; p <0,05). По мнению

Н.С. Асфандияровой и др. [67], это может быть связано с нарушениями липидного обмена. Эпидемиологические исследования показали, что повышенное содержание глюкозы в крови ассоциировано с одно- и двухсторонним ОА коленных суставов [68], отеком костного мозга и скоростью потери хрящевой ткани МРТ [69].

Лучевые методы играют ключевую роль в диагностике, анализе течения ОА, входят в структурную единицу классификации заболевания и служат основой для развития новых методов эффективной терапии и контролем ее эффективности [70]. Такой рентгенологический признак, как сужение суставной щели при ОА, является признанным стандартом для оценки тяжести и прогрессирования ОА [71], оценка боли и функционального статуса является не менее важным аспектом при ОА, но в практике используется недостаточно. ОА в сочетании с ожирением, МС, СД2 – наиболее часто встречаемые формы коморбидной патологии в настоящее время, однако особенности клинического течения, характеристик заболевания, морфологических изменений при различных видах метаболических нарушений мало изучены и требуют дальнейшего исследования в связи с актуальностью проблемы.

1.2. Особенности болевого синдрома и функционального статуса у больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа

Боль является одной из ведущих медицинской проблемой. Именно она может ограничивать функциональную способность пациентов, а в последующем – социальную активность и даже продолжительность жизни. Этиология боли при ОА признается многофакторной: происходит влияние как внутрисуставных, так и внесуставных факторов [72]. Описаны случаи несоответствия уровня боли результатам рентгенологического обследования пациентов с ОА. Так, P.H. Finan и соавт. [73] показана высокая болевая чувствительность у больных ОА коленных суставов с верифицированной степенью нарушений по шкале Kellgren – Lawrence

1 и 2, в то время как лица с ОА и рентгенологической стадией тяжести 3 и 4 были менее чувствительны к проводимым исследователями методам оценки сенсибилизации [74].

При наличии ортопедических нарушений, других сопутствующих патологий, имеющих патогенетическую общность, нередко уровень боли при ОА не столь выражен, особенно в дебюте заболевания, но может усиливаться по мере прогрессирования.

Описана взаимосвязь ожирения и хронического болевого синдрома для различных возрастных групп [75]. У больных ОА с ожирением регистрируется высокий уровень боли [76–78]. Основная часть (до 90 %) лиц, имеющих ожирение, страдают умеренной или выраженной болью в опорных суставах [79]. В крупномасштабном опросе, проведенном в США более чем в 1 млн случаев продемонстрировано увеличение частоты эпизодов боли в суставах по мере повышения значений ИМТ у пациентов с ожирением [80]. Анализ данных базы Osteoarthritis Initiative 1 млн чел. показал, что людей с ИМТ 30–34 уровень боли в суставах на 68 % выше, чем у пациентов с ИМТ 25–29.9 [81]. Выявлено, что у людей с высоким уровнем ИМТ риск возникновения боли в нижней части спины в 2 раза выше [82]. В настоящее время ожирение рассматривается как фактор риска развития и прогрессии ОА [12, 19, 20, 83]. Увеличение массы тела на 5 кг повышает риск ОА на 36 % [83]. В литературном обзоре и метаанализе Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults [84] выявлены факторы риска возникновения боли в коленном суставе — избыточная масса, ожирение (24,6 %), предыдущая травма коленного сустава (5,1 %). Следует отметить, что при ожирении у пациентов с ОА снижаются функциональные способности, повседневная физическая активность [35, 85, 86], что, в свою очередь, может инициировать порочный круг событий – снижение активности, большую прибавку массы тела, снижение мышечной силы, ведущие к увеличению клинических проявлений ОА и прогрессированию заболевания [87]. С учетом этого разработано множество рекомендаций по лечению ОА, где ведущим направлением рассматривается нормализация массы тела [87–90],

представляющая собой важный аспект общей реабилитации пациентов с любой сопутствующей патологией. Согласно базе, данных MEDLINE, в 24 исследованиях сообщалось о повышении риска потери имплантата после эндопротезирования у пациентов с ожирением в сравнении с больными без сопутствующего нарушения липидного обмена. В трех систематических обзорах описано отрицательное влияние избыточной массы тела на частоту, исход осложнений, стоимость эндопротезирования [91]. Показан повышенный риск сокращения срока службы имплантата для голеностопных суставов после эндопротезирования у больных с сопутствующим ожирением [92]. В настоящее время помимо ожирения такая нозология, как МС признана важным фактором, определяющим функциональную активность пациентов с ОА [93].

Было сделано предположение о зависимости высокого уровня боли от инсулинорезистентности при сочетании ОА с МС, а рентгенологической прогрессии ОА – от избыточной массы тела [13]. Установлено, что АГ, дислипидемия и инсулинорезистенсность у пациентов с МС связаны с высоким уровнем боли независимо от возраста и ИМТ [94]. Наряду с этим показано, что у женщин с МС показатели функциональной активности более низкие [93]. Выраженность нарушений углеводного обмена также может влиять на болевой синдром и функциональную активность.

При СД2 у пациентов с ОА гипергликемия рассматривается как основной механизм поддержания и прогрессии боли [62]. При эрозивном ОА кистей наличие метаболических нарушений, в том числе СД2, связано с высокой оценкой уровня боли пациентами в сочетании с выраженными рентгенологическими изменениями [65, 95]. Описано влияние осложнений СД2, в частности периферической нейропатии, на уровень боли при ОА. Уровень болевых ощущений и нарушений физической активности может усиливаться у больных с неврологическими осложнениями СД2 [63]. При этом существуют противоположные мнения об уменьшении уровня боли при развившейся нейропатии больных ОА в сочетании с СД2 [18]. Хроническая гипергликемия рассматривается как фактор, препятствующий формированию и развитию

вторичного воспаления в полости сустава, что может проявляться менее низким уровнем болевых ощущений [16]. Сахарный диабет 2-го типа способствует прогрессии функциональных нарушений при ОА [16, 17, 25, 26]. Некоторые исследователи считают, что выраженный суставной синдром нередко встречается среди лиц с легким течением СД2 [17, 18]. Нельзя не учитывать влияние других факторов, связанных с течением СД2. Выявлено, что снижение функциональных способностей мышц бедра у таких больных связано с развитием поздних макро - и микрососудистых осложнений [16, 18], а атеросклероз сосудов нижних конечностей существенно усугубляет болевой синдром у пациентов с ОА и СД2 [96]. Показано, что поражение коленных суставов у больных ОА и СД2, в отличие от пациентов с изолированным ОА, характеризовалось меньшей выраженностью боли, большим объемом движений и меньшей частотой случаев синовита. Именно эти факторы обеспечивали малосимптомность поражения коленных суставов при СД2. Но в то же время, у больных ОА и СД2, по сравнению с группой изолированного ОА, отмечены более выраженные признаки дегенерации хрящевой ткани и периартикулярного воспаления и снижена работоспособность мышц бедра [18]. В исследовании Л.Г. Стронгина и соавт. [27] показано, что выраженная декомпенсация углеводного обмена (HbA1c > 10 %) ассоциирована с усилением боли (более 80 мм по ВАШ), большими функциональными нарушениями и воспалительными изменениями суставов у больных ОА коленных суставов в сочетании с СД2. При этом существуют работы, в которых установлено, что пациенты с сочетанием ОА и СД2 после артропластики медленнее (в среднем около 6 мес) восстанавливают свою повседневную физическую активность в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена [97]. Среди больных ОА в сочетании с СД2 после операции эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов по неизвестным причинам сохраняется боль в области оперативного вмешательства. Из всех обследованных 37 % пациентов имели эпизодический умеренный или высокий уровень боли и 14 % страдали от хронического болевого синдрома [98].

О влиянии СД2 на функциональный исход после эндопротезирования свидетельствует множество публикаций. Так, описана взаимосвязь СД2 и ограничения повседневной деятельности (ADL) у больных ОА после эндопротезирования коленного сустава. При этом полученные результаты не зависели от состояния тревоги и/или депрессии у данной категории пациентов [99]. Анализ тенденции роста риска эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов у больных ОА и сопутствующего СД 1-го и 2-го типа с 2001 по 2008 г. среди испанского населения показал увеличение распространенности заболеваний, связанных с нарушениями углеводного обмена и частоты осложнений в послеоперационном периоде у данной категории пациентов [100].

Проблема хронического боли, ограничение повседневной активности с последующей утратой трудоспособности и социального взаимодействия нередко приводят к развитию психосоциальных проблем: необходимости смены работы, ухудшению материального положения и КЖ, изменению семейных, социальных взаимоотношений [101, 102]. При такой высокой степени дезадаптации высока частота развития тревожно-депрессивных расстройств, которые во многом определяют динамику и прогноз заболевания, а также могут влиять на тактику лечения и его эффективность [103, 104]. Помимо применения различных шкал и опросников, отражающих уровень боли и функциональных нарушений, для комплексной интегральной оценки как физического, так и психологического компонентов здоровья в последнее время все чаще используется оценка КЖ и депрессивных расстройств у пациентов с ревматологической патологией.

1.3. Особенности психоэмоциональной сферы и качества жизни у больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования, основанная на субъективном

восприятии. Оценка КЖ позволяет получить информацию о физическом, психоэмоциональном и социальном функционировании человека, что особенно важно при лечении длительно текущих, хронических заболевании, в частности ОА в сочетании с ожирением, МС, СД2. Кроме того, известно, что ревматологическая патология и депрессия — заболевания, имеющие самые низкие оценки КЖ. Высокий уровень депрессивных расстройств и тревоги определен у пациентов с такими болезнями, как РА, СД2, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [105]. Среди ревматологических нозологий РА наиболее часто рассматривается как классическая модель для изучения данных состояний. Изначально тревожно-депрессивные расстройства при РА определялись как последствия тяжелого хронического аутоиммуннного процесса. Однако в последние годы все больше исследователей предлагают рассматривать данные нарушения в качестве самостоятельных заболеваний, зачастую предшествующих развитию РА, и имеющих с ним единые триггерные факторы и схожие звенья патогенеза [105, 106]. В исследовании J.G. Hanly и соавт. [107] показано, что приблизительно 15 % больных РА имели тревожно-депрессивные расстройства еще до возникновения симптомов ревматологического заболевания. Все вышесказанное свидетельствует о важности получения интегральной информации о физическом, психологическом компонентах здоровья для последующего представления о закономерностях реакции организма на патологический процесс, выявления индивидуальных особенностей, оценки эффективности используемых методов лечения и профилактики, осуществления мониторинга и прогнозирования индивидуального и общественного здоровья.

Так, описана взаимосвязь между КЖ при ревматологических заболеваниях и СД2, терминальной стадией ХБП у пациентов свыше 65 лет. Самые низкие показатели КЖ найдены в группе пациентов с ХБП, общее здоровье страдало у пациентов с РА, максимальные значения уровня боли регистрировались при РА и ОА, функциональное состояние тазобедренного сустава при ОА было выше, чем при РА (1,12±0,76 против 0,82±0,82 соответственно; p = 0,001). Депрессия

регистрировалась у 45 % всех участников. КЖ у пациентов с ревматологическими заболеваниями (РА и ОА) было сопоставимо с другими хроническими заболеваниями (терминальная стадия почечной болезни и СД2) [108].

Немаловажной остается проблема изучения КЖ и депрессивных расстройств у пациентов с ожирением, МС и СД2 в силу социальной значимости данных патологий, в том числе и при сочетании с ОА. В исследовании B. Kearns с соавт. [109] при участии 19 460 пациентов показано, что больные с ИМТ >25 кг/м² имеют низкие показатели КЖ, а при увеличении массы тела увеличивается и риск развития тревожных и/или депрессивных состояний. Сопутствующие основной патологии СД2, ССЗ, ОА определены в качестве посредников ухудшения показателей КЖ у больных с ожирением. Показано положительное влияние физических упражнений на симптомы депрессии. В настоящее время разрабатываются четкие рекомендации для эффективных программ работы с данной категорией пациентов [110]. У больных ОА в сочетании с ожирением также установлен умеренный и высокий уровень боли преимущественно в опорных суставах, функциональные ограничения и низкие показатели КЖ [78, 83]. Установлено, что пациенты с ОА имеют низкие показатели опросника КЖ SF-36 [111]: социальное функционирование (SF), интенсивность болевого синдрома (BP) и общее состояние здоровья (GH), поскольку они связаны с сопутствующим ожирением [112].

В литературе описана взаимосвязь МС, депрессии, тревоги и необходимость скрининга МС у пациентов психиатрического профиля [113]. У больных МС наблюдается снижение когнитивных функций, связанное с процессами хронического воспаления и нарушениями липидного обмена [114–116].

Работы по исследованию КЖ у больных СД2 ввиду высокой распространенности диабета появились одними из первых. В настоящий момент имеются сведения о КЖ больных СД1 и СД2 в различных популяциях. Обсуждается влияние на КЖ инсулинотерапии, метаболического контроля, осложнений СД2. Установлена зависимость тревоги, депрессии, эмоционального благополучия от уровня HвA1c [24]. Ввиду широкой распространенности

сочетания СД2 и депрессии к 2030-му году данные нозологии будут одними из преобладающих патологий во всех странах мира [117]. Но вопрос о причинно-следственных связях СД2 и депрессивных расстройств до сих пор остается дискутабельным [118]. Тем не менее доказаны сходство различных патофизиологических процессов, лежащих в основе СД2 и депрессии, и их взаимосвязь, усиливающая негативное влияние на прогрессию обеих патологий [119]. Сообщается [120], что ухудшение параметров КЖ больных с ОА обусловлено негативным влиянием сопутствующего СД2 как на физический, так и на психологический компонент их здоровья.

В 2013 г. были обновлены принципы терапии, диагностики и лечения депрессивных расстройств у взрослых и подростков в США в связи с тем, что риск депрессии повышается у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями (СД2, ССЗ и др.) и связан с плохим самоконтролем пациентов, повышенным риском осложнений и смерти [121]. Результаты клинических исследований скоординированных групп пациентов по самоконтролю с СД2 и ИБС показали снижение уровня концентрации HbA1c и ЛПНП до референсных значений систолического артериального давления. В данном исследовании отмечены низкие показатели депрессии при высоком уровне самоконтроля в сравнении с контрольной группой больных [122]. В одном из обзоров [123] описано влияние физических упражнений на улучшение гликемического и липидного профилей, нормализацию систолического и диастолического артериального давления среди различных этнических групп пациентов с СД2. У пациентов с РА найдена взаимосвязь между депрессией и повышенными уровнями СРБ в сыворотке крови [124]. Результаты подобных исследований указывают на прямую зависимость клинических параметров от патогенетических звеньев той или иной патологии.

Найденные ассоциации между иммунологическими процессами, происходящими при ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2, помогут в дальнейшем с определением диагностических и терапевтических тактик.

1.4. Иммунологические особенности патогенеза остеоартрита в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа

В настоящее время благодаря многочисленным исследованиям ОА не рассматривается только как дегенеративное поражение суставов. Доказано, что значительную роль в патогенезе этого заболевания играют процессы, происходящие в иммунной системе. Воспаление – основной фактор, связанный с симптомами болезни и прогрессированием изменений в хрящевой ткани, субхондральной кости. Немаловажным компонентом патологического процесса, происходящего при ОА, является синовит, который может диагностироваться как на ранних, так и на поздних стадиях ОА. При изучении механизмов воспаления, происходящих в суставе, у больных ОА показана повышенная экспрессия активационных антигенов (CD68, HLA-DR и т.д.) на мононуклеарах (МНК), инфильтрирующих синовиальную оболочку [125]. Избыточное количество синовиальной жидкости может быть визуализировано с помощью МРТ или УЗИ [126]. Так, при использовании контрастной МРТ воспаление синовиальной оболочки определяется более чем у 80 % больных ОА [127], что может не регистрироваться рентгенологическими методами обследования, но проявляться выраженными функциональными нарушениями [128].

В настоящее время активно обсуждается вопрос о ведущей роли в патогенезе ОА (в том числе и при сочетанной патологии) таких воспалительных медиаторов, как цитокины. Также существует ряд многочисленных данных об участии адипокинов, NO, NOS2, простагландина Е, нейропептидов, молекул сигнальных путей, которые изменяют продукцию протеолитических ферментов (MMPs, ADAMTS и др.), что приводит к повреждению хрящевой ткани [29–34]. Такие цитокины, как Il-1β и TNF-α, могут запускать механизмы клеточного повреждения с участием MMPs с последующим разрушением коллагена и протеогликанов матрикса хрящевой ткани, индукции апоптоза хондроцитов,

активации гиперпродукции NO и перекисных радикалов [129]. В синовиальной жидкости пациентов с ОА обнаружены повышенные концентрации вышеперечисленных цитокинов, которые возрастают по мере рентгенологического прогрессирования заболевания [130]. Описано наличие периваскулярных инфильтратов из Т-лимфоцитов, продуцирующих Th1-цитокины в синовии, другие провоспалительные медиаторы, в том числе IL-1β, TNF-α и хемокины при ОА [29]. Выявлена прогностическая роль концентрации циркулирующих IL-6 и TNF-α в прогрессии ОА, определяемой лучевыми методами диагностики [31]. Такие метаболические и провоспалительные медиаторы, как компоненты комплемента, концентрация витамина D, микроРНК способствуют развитию ОА путем индукции цитокинов, ферментов деградации, активации различных сигнальных путей, что приводит к разрушению хрящевого матрикса [131]. Активация рецепторов на хондроцитах может стимулировать синтез MMP-13, способствующий деградации хрящевой ткани [132]. Стимуляция хондроцитов провоспалительными сигналами повышает экспрессию матричных MMP-1, MMP-3, IL-13, и TNF-α, что также способствует развитию и прогрессии ОА через активацию воспалительных процессов [132]. В свою очередь, воспаление в полости сустава поддерживается благодаря увеличению концентрации уровней PGE2 и NO [133] и индуцированной экспрессии IL-6 и IL-8 [134].

Ожирение рассматривается как один из важных факторов риска развития и прогрессии ОА. Показано, что в сыворотке крови больных ожирением определяются повышенные уровни TNF-α, которые связаны с инсулинорезистенстностью [135]. Впоследствии выявлено, что мыши, лишенные TNF-α, защищены от ожирения, вызванного резистентностью к инсулину [136]. Указанные исследования в дальнейшем помогли расширить знания об участии провоспалительных факторов (цитокины, ферменты, молекулы сигнальных путей и др.) в патогенезе ожирения, МС и СД2. Так, известно, что синтез IL-4 и IL-13 макрофагами М1 способствует повышению синтеза аргиназы и IL-10 у пациентов с ожирением [137]. Макрофаги М1 и М2 способны индуцировать и синтез таких

провоспалительных цитокинов, как TNF-α и IL-6 при ожирении [138]. Известно, что IL-17, который также участвует в патогенезе ОА, нарушает процессы адипогенеза и чувствительности к инсулину при ожирении [139]. 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-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, и IFN-γ, что, в свою очередь, может приводить к инсулинорезистентности [140]. Доказано, что при ожирении увеличивается синтез провоспалительных IL-6, IL-1, IL-8, TNF-α, IL-18, в то время как регуляторные цитокины, такие как IL-10, обнаруживаются в меньшей концентрации в сыворотке крови [141].

Помимо повышенной механической нагрузки на сустав при ОА в сочетании с ожирением, в настоящее время рассматривается значение адипоцитов, способных секретировать БАВ. Адипокины оказывают различные эффекты, стимулируя синовиальное воспаление, гиперферментемию, что способствует разрушению хряща и матрицы костной ткани. Кроме того, провоспалительные цитокины, адипокины экспрессируют синтез нейропептидов, таких как субстанция Р, фактор роста нервов, которые участвуют в поддержании гомеостаза хрящевой ткани [142]. Исследования адипокинов при ОА в последнее время играют важную роль в понимании патофизиологии заболевания. Поскольку данные БАВ активно участвуют в гомеостазе, предлагается использовать их в качестве биомаркеров ранней диагностики, классификации тяжести заболевания, контроля прогрессирования и разработки фармакотерапии для ОА. У пациентов с ОА сывороточные уровни показателей таких адипокинов, как лептин, висфатин и резистин повышены, в то время как уровень адипонектина сыворотки крови снижен [143]. В одном из обзоров адипокины изучались в качестве прогностических биомаркеров развития раннего посттравматического ОА коленных суставов. Значения концентрации лептина и резистина сыворотки крови повышены и взаимосвязаны с рентгенографическими изменениями у данной категории больных [144]. Повышенное содержание адипокинов, в суставной

ткани у пациентов с ОА и ожирением связано с изменением гомеостаза хрящевой ткани. Показано, что высокие уровни лептина обнаружены в высоких концентрациях в хрящевой ткани больных ОА в сравнении со здоровыми донорами, которые могут быть связаны с тяжестью заболевания. Активность данного адипокина индуцируется дополнительной экспрессией сигнальных путей [32, 145]. Кроме того, стимуляция хондроцитов с помощью лептина, адипонектина, резистина как отдельно, так и в комбинации с другими провоспалительными медиаторами вызывает и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов, MMPs и NOS2 [33, 34]. Многочисленные исследования адипокинов *in vitro* показывают их участие в воспалении и деградации хрящевой ткани, но до сих пор не ясно, являются ли они первичными или вторичными факторами в развитии ОА и какую роль играют в клиническом течении ОА в сочетании с коморбидной патологией [146]. Известно, что уровень лептина повышен и в синовиальной жидкости у пациентов ОА в сочетании с ожирением. С помощью рецептора лептина Ob-R в хрящевой ткани данный адипокин индуцирует продукцию MMPs, провоспалительных медиаторов и NO. Кроме того, чувствительность хрящевой ткани к лептину повышена у пациентов с ожирением [147]. В настоящее время исследуется возможная ключевая роль лептина в патогенезе и/или прогрессирования ОА [148]. Доклинические исследования, направленные на изучение адипокинов, в настоящее время могут обеспечить надежду для пациентов с ОА в разработке новых мишеней терапии, особенно для больных с сопутствующими нарушениями липидного и углеводного обменов [149].

Описана ассоциация МС и воспаления [150, 35]. Показано увеличение концентрации провоспалительных факторов IL-6, резистина и СРБ у пациентов с МС [151]. В исследовании J.C. Chambers с соавт. [152], проведенном в Великобритании, зарегестрировано повышение уровня СРБ на 17 % (p <0,001) у лиц азиатской расовой принадлежности с центральным ожирением и резистентностью к инсулину в сравнении с коренными жителями. В исследовании *in vivo* зарегистрировано снижение концентрации адипонектина в сыворотке

крови при метаболических нарушениях [153], что подтверждено анализом концентрации данного адипокина у пациентов с МС [154]. В свою очередь, A. Ferreira-Hermosillo с соавт. [155] показали, что концентрация резистина у пациентов с МС выше, что может быть связано с высокими значениями ИМТ и развившейся инсулинорезистентностью. Взаимосвязь патогенетических механизмов МС и ОА не вызывает сомнений, так как ожирение и другие компоненты МС являются факторами риска развития ОА коленных суставов [156]. По мнению авторов, из США [59], развитие МС и ОА – это часть процесса генерализованных метаболических нарушений. В одном из исследований также показана взаимосвязь симптомов ОА с метаболическими факторами, что может указывать на участие последних в развитии и прогрессировании ОА [157].

В настоящее время известно, что СД2 ассоциирован с хроническим воспалением [36]. Это ведет к развитию системного оксидативного стресса [158,159]. Известно, что при СД2 сывороточные уровни таких провоспалительных медиаторов, как СРБ, IL-6, IL-1β и TNF-α могут определяться как повышенные [140,160,161]. Вышеописанные механизмы могут способствовать ускоренной деградации хрящевой ткани [31]. Также показано, что у больных ОА в сочетании с СД 2 выявлены высокие уровни сывороточной концентрации TNF-α и IL-1β в сравнении с группой с изолированным течением ОА и определена корреляционная взаимосвязь с клинико-рентгенологическими изменениями [162].

Помимо этого, на самих хондроцитах зарегистрированы рецепторы к конечным продуктам гликирования (receptors to advanced glycation products, RAGE). Активация RAGE на хондроцитах приводит к изменению их фенотипа, повышению синтеза провоспалительных и продегенеративных медиаторов [37]. Повышенное содержание AGEs в синовиальной жидкости способно нарушать регуляцию сигнальных путей, изменять синтез провоспалительных медиаторов и повышать чувствительность рецепторов хрящевой ткани к воздействию цитокинов и хемокинов, которые вызывают экспрессию MMPs, ADAMTS и других протеолитических ферментов [163–165]. В культивированных хондроцитах человека повышенные уровни AGE приводили к увеличению

продукции коллагена, что трактуется как повышенный риск прогрессирования изменений хрящевой ткани [166]. Повышенные уровни AGE также сокращали сроки ремоделирования хрящевой ткани при повреждении и способствовали развитию ОА [167]. Гипергликемия повышает уровень AGEs в хрящевой ткани (особенно у людей пожилого возраста), что может влиять на функциональные нарушения, мышечную слабость и как следствие – на развитие ОА [63].

1.5. Заключение

Таким образом, в настоящее время вопрос коморбидности при ОА занимает ведущее место при определении механизмов формирования заболевания как полиморбидного процесса. Описаны общность факторов риска и патогенеза ОА и такой сочетанной патологии, как ожирение, МС и СД2. Также выявлены взаимосвязи между провоспалительными медиаторами и клиническими проявлениями ОА и сопутствующей патологией. Несмотря на это, полученные данные скудны и зачастую проведены на этнических группах за пределами России. Остеоартрит и коморбидность – актуальная проблема современности, которая требует дальнейшего более детального изучения, благодаря чему ученые смогут расширить знания и создать точки приложения в разработке методов диагностики и терапевтических подходов.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных групп пациентов

Проанализирована база данных Новосибирского городского регистра больных ОА. В соответствии с имеющейся в регистре информацией о сопутствующей патологии выделены пациенты с генерализованным ОА и сопутствующим ожирением, МС, СД2. Диагноз ОА у всех пациентов соответствовал критериям OARSI [168]. Такие заболевания, как ожирение, МС и СД2, были верифицированы эндокринологом. Всего включено в исследование 128 чел. (14 % мужчин и 86 % женщин), из которых у 17 больных поставлен диагноз ожирение (6 % мужчин и 94 % женщин), 17 пациентов имели МС (100 % женщин), 56 (18 % мужчин и 82 % женщин) – СД2.

Группу сравнения составили пациенты с генерализованным 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 [73, 169]. Для подтверждения сопутствующей патологии (ожирение, МС и СД2) все больные были обследованы по соответствующим критериям [170–172]. До включения в исследование пациенты заполняли форму информированного

согласия, утвержденную ЛЭК Новосибирского государственного медицинского университета. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп пациентов, медиана (межквартильные интервалы)

Показатель	ОА с ожирением (*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, $м^2$/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

Сопутствующая патология, такая как АГ, регистрировалась в 100 % случаев у всех групп пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) без постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) верифицирована у 15,6 % больных ОА с ожирением, у 17,4 % – с МС и у 18 % с СД2. В группе сравнения (больные ОА без сопутствующей патологии) АГ была верифицирована в 14 % случаев. Клиническое течение АГ не различалось у пациентов с

наличием или отсутствием сопутствующей патологии, было контролируемым без тяжелой сердечной недостаточности и нарушений ритма. Все участники исследования состояли на учете у кардиолога и получали необходимую терапию.

У больных ОА и СД2 зарегистрированы следующие осложнения СД2: диабетическая ангиопатия (ДА) (макроангиопатия и микроангиопатия) – в 100 % случаев, без выраженных функциональных нарушений со стороны органов и систем, частота встречаемости которой преобладала у пациентов со стажем заболевания более 10 лет; диабетическая ретинопатия – в 13 % случаев; диабетическая нефропатия – у 35 % больных, дистальная полинейропатия – у 52 %; дерматопатия – у 22 %.

Критериями исключения из исследования были осложнения СД2 с выраженным нарушением функций вследствие синдрома диабетической стопы, болевой формы дистальной полинейропатии, автономной нейропатии, ХБП 4-й и 5-й стадии, существенного снижения зрительной функции, а также наличие установленных психических расстройств и/или прием психотропных препаратов.

2.2. Методы клинического обследования

Оценка функционального статуса суставов проводилось по шкалам FIHOA (Functional Index of Hand OA) [173], KOOS, HOOS (Knee/Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score) [174, 175], WOMAC Knee, Hip (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [176]. Оценивались влияние ОА на качество жизни, уровень боли и депрессии, общее состояние здоровья, копинг-стратегии преодоления боли по шкалам SF-36 (short form of index quality of life) [111], ВАШ (визуально-аналоговая шкала), PHQ-9 [177], CSQ [178].

2.3. Методы лабораторного обследования

Для уточнения состояния углеводного обмена во всех группах пациентов (n = 128) проведена оценка уровня глюкозы в плазме крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина обследованных групп пациентов, медиана (межквартильные интервалы)

Показатель	ОА с ожирением (n = 17)	ОА с МС (n = 17)	ОА с СД2 (n = 56)	ОА (n = 38)
Уровень глюкозы, ммоль/л	4,8 (3,7–5,1)	5,9 (5,8–6)	7,7 (6,8–9,5)	4,5 (3,9–5)
Уровень HbA1c, %	5,5 (5–5,7)	6 (5,8–6,3)	7,8 (6,6–9,2)	5,1 (5–5,5)

В зависимости от компенсации углеводного обмена (достижения целевого уровня) больные были разделены на подгруппы с уровнем HbA1c <7,5 % (контролируемый СД2) – 26 чел. и ≥ 7,5 % (неконтролируемый СД2) – 19 чел.

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), для выявления лептина, адипонектина у человека методом ИФА (Abcam, Великобритания, Diagnostics Biochem, Канада), для определения уровня СОЭ (по Вестегрену), для подсчета уровня HbA1c с помощью калориметрического метода на приборе Specol (Carl Zeiss, Германия). Фотометрическим биохимическим методом исследовали уровень глюкозы в

плазме крови натощак с помощью специализированного биохимического анализатора EcoBasic (Care Diagnostica, Германия). Уровни стойких метаболитов оксида азота в сыворотке крови оценивали ИФА с использованием реактива Грейсса, С-реактивного белка (СРБ) — с использованием набора компании Vital Development Corporation, Россия.

2.4. Статистическая обработка данных

Для статистической оценки полученных данных использовали статистическую компьютерную программу Graph Pad Prism 5.0. Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, непараметрической, статистики. Данные приведены как Me 25/50-й процентилей в связи с ненормальным распределением выборок. Для выявления различий между сравниваемыми группами и подгруппами использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни – Вилкоксона и ANOVA-тест. Использование непараметрических критериев оценки значимости выборок обусловлено тем, что их применение не требует определения характера распределения значений признака и возможно при распределениях, отличающихся от нормального. 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.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРИТА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Остеоартрит (ОА), рассматриваемый как гетерогенная группа заболеваний, продолжает интенсивно изучаться, в том числе и с позиций иммунологии. Однако, несмотря на накопленный фактический материал, представленный в обзоре литературы, клинико-иммунологические особенности коморбидных вариантов ОА описаны недостаточно.

3.1. Особенности клинического течения остеоартрита в сочетании с ожирением

Влияние ожирения на характеристики и течение ОА не вызывает сомнений, подтверждено многочисленными крупными эпидемиологическими исследованиями [179–181]. Избыточная масса определена как дополнительный фактор риска ОА [182], в особенности для опорных (коленных и тазобедренных) суставов [19, 20]. Доказано, что снижение массы тела у больных ОА с ожирением потенциально снижает риск прогрессии ОА коленных суставов [183], а физическая активность у данной категории пациентов улучшает общее состояние здоровья, нивелирует болевой синдром, риск развития и прогрессии ССЗ, СД2 и др. [50].

Нами установлено, что обследованные группы больных ОА с ожирением и без ожирения достоверно различаются по массе тела, объему

(*V*) талии и ИМТ (рис. 1). В то же время больные ОА без ожирения имеют избыточную массу тела – медиана (Me) ИМТ 27,1.

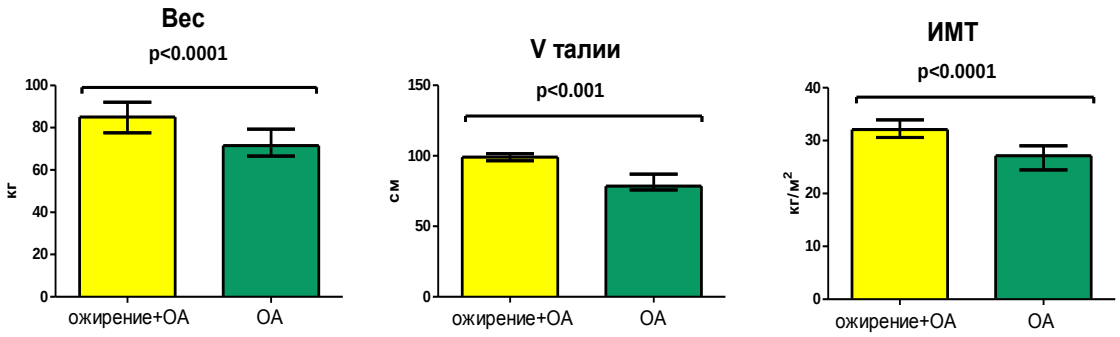

Рис. 1. Сравнительная характеристика по антропометрическим данным больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

При анализе различий между исходными антропометрическими данными сравниваемых групп, больные ОА в сочетании с ожирением имеют большую массу тела и ИМТ, что обусловлено текущей патологией нарушения липидного обмена. Избыточная масса пациентов с ОА в сравнении с больными с сопутствующим ожирением может быть обусловлена высоким уровнем боли [76–78, 81, 82], которая препятствует активному образу жизни и ограничивает функциональные возможности.

3.1.1. Болевой синдром и функциональный статус у больных остеоартритом с ожирением

При изучении болевого синдрома и функционального статуса суставов по шкалам ВАШ, KOOS, HOOS, WOMAC Knee, WOMAC Hip между сравниваемыми группами показано, что пациенты с ОА и ожирением достоверно различаются большей выраженностью симптомов ОА коленных суставов (p <0,001) (рис. 2).

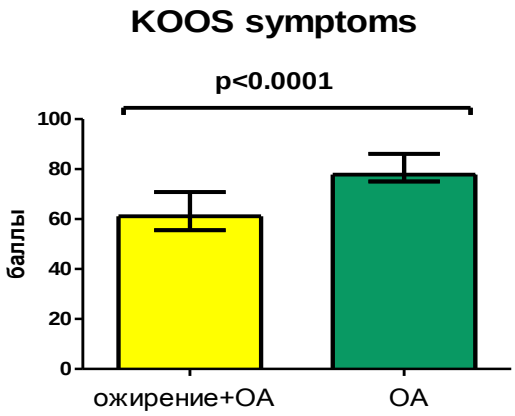

Рис. 2. Показатели функционального статуса у больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

На рис. 2 показано, что обе группы пациентов имеют снижение параметров, характеризующих функциональную активность пациентов (KOOS symptoms), но большие значения и статистически значимые различия имеют пациенты 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 достоверных различий не найдено. По параметрам, характеризующим боль, обе группы были сопоставимы, за исключением показателей боли в тазобедренных суставах, где выявлена тенденция к более высокому уровню боли у пациентов без коморбидности, что может быть объяснено низкими функциональными возможностями и способностью к активным движениям у пациентов с ожирением (табл. 3).

Таблица 3

Показатели болевого синдрома у больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения, медиана (межквартильные интервалы) *

Показатель	ОА с ожирением (n = 17)	ОА (n = 38)	p
ВАШ боль, мм	48 (35–52,5)	50 (35,7–52,7)	0,7543
KOOS боль, балл	50 (37,5–69,6)	46,4 (33–71,4)	0,4765
HOOS боль, балл	30 (7,5–31,2)	5 (25–45)	0,1214
WOMAC Knee боль, балл	179 (140–236,5)	165 (99–229,3)	0,6751
WOMAC Hip боль, балл	150,5 (21–251,3)	201,5 (135–258,8)	0,2324
SF-BP интенсивность боли, балл	41 (41–62)	41 (32–41)	0,0753

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

Таким образом, в ходе сравнения обследованных групп пациентов установлено, что больные ОА с ожирением характеризуются низкими функциональными возможностями, связанными с выраженностью избыточной массы тела: пациенты с ожирением, имеют максимальные нарушения в двигательной сфере.

Все обследованные пациенты имели избыточную массу тела и испытывали боль при движениях, что согласуется с данными литературы [76, 77, 79]. Но наличие ожирения более выражено ограничивает функциональные возможности больных, соответственно пациенты с максимальной массой имеют ограниченную бытовую нагрузку в течение суток и испытывают сравнительно меньшую боль в опорных суставах. Наличие хронической боли, функциональных ограничений могут приводить к развитию психосоциальных нарушений [101]. В ряде работ показано, что

интенсивность боли и прогрессия симптомов ОА влияет на психологические компоненты здоровья и КЖ [184, 185], в соответствии с чем проведен анализ показателей психоэмоциональной сферы у пациентов в настоящем исследовании.

3.1.2. Психоэмоциональная сфера и качество жизни у больных остеоартритом с ожирением

При анализе показателей психоэмоциональных нарушений и КЖ у больных ОА изолировано и в сочетании с ожирением найдены достоверные различия по уровню психического здоровья (рис. 3).

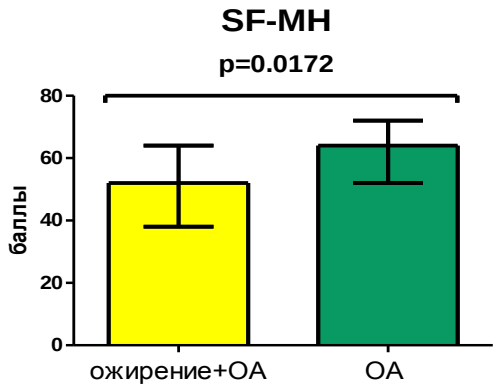

Рис. 3. Показатели психического здоровья у больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

Как видно на рис. 3, пациенты с ОА и ожирением имеют более низкие показатели КЖ по опроснику SF-36 (SF-MH Me-52), чем пациенты с ОА без данной сопутствующей патологии (Me-64). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, показывающих взаимосвязь нарушений когнитивных функций и ожирения [186,187], увеличения массы тела, ИМТ и риска развития тревожных и/или депрессивных состояний [109].

В связи с этим мы проанализировали клиническую картину течения ОА у пациентов с такой коморбидностью, как МС.

Рассматривая заболевания, формирующиеся вследствие обменных нарушений в организме человека, мы проанализировали клиническую картину течения ОА у пациентов с другими компонентами МС помимо ожирения.

3.2. Клиническое течение остеоартрита в сочетании с метаболическим синдромом

В настоящее время ОА часто сопутствует МС [35]. Избыточная масса тела, инсулинорезистентность, дислипидемия и АГ, сопровождающие развитие МС, могут быть взаимосвязаны с развитием и клинико-рентгенологическим прогрессированием ОА [14, 26, 56, 57].

В проведенном нами исследовании пациенты с ОА в сочетании с МС и без данной сопутствующей патологии достоверно различаются по массе тела, объему (*V*) талии и ИМТ. На рис. 4 представлена сравнительная характеристика указанных групп.

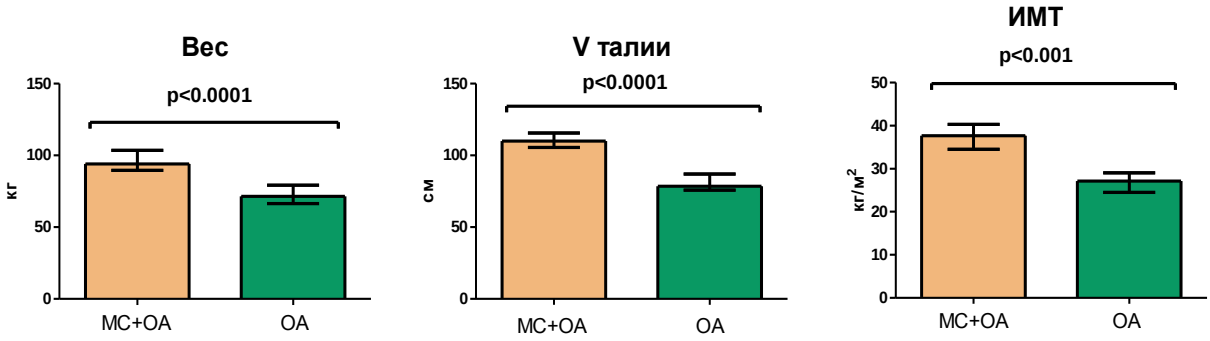

Рис. 4. Сравнительная характеристика по антропометрическим данным больных остеоартритом с наличием и отсутствием метаболического синдрома.

Как видно на рис. 4, пациенты с ОА и МС имеют большую массу и ИМТ, что обусловлено текущей патологией нарушения липидного и углеводного обмена. В литературе описано влияние избыточной массы на интенсивность болевого синдрома и функциональные способности больных ОА и МС [15]. Учитывая это, мы провели анализ данных показателей у больных ОА с вышеуказанным сочетанием заболеваний.

3.2.1. Болевой синдром и функциональный статус у больных остеоартритом с метаболическим синдромом

При анализе параметров болевого синдрома и функционального статуса по соответствующим шкалам в сравниваемых группах показано, что больные ОА с наличием или отсутствием МС достоверно 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 – $p = 0{,}0168$), симптомам ОА в коленных суставах (KOOS симптомы – $p = p < 0{,}0001$), функциональному статусу кистей (FIHOA – $p = 0{,}0471$) и коленных суставов (KOOS ADL – $p = 0{,}0019$) (табл. 4).

Таблица 4

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

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

Как можно заключить из таблицы, пациенты 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 пациентов с коморбидностью. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [15,188], пациенты с МС страдают выраженными нарушениями функциональной активности, в первую очередь в коленных суставах.

Учитывая значительную тяжесть данных нарушений, можно предположить, что компоненты МС также могут влиять на параметры психоэмоциональной сферы и КЖ.

3.2.2. Психоэмоциональная сфера качество жизни у больных остеоатритом с метаболическим синдромом

В группах больных ОА с наличием или отсутствием сопутствующего МС показано, что все пациенты имели сниженные показатели сихоэмоционального здоровья, которые достоверно превалируют в группе больных ОА и МС (табл. 5).

Таблица 5

Психоэмоциональная сфера и качество жизни у больных остеоартритом с наличием и отсутствием метаболического синдрома, медиана (межквартильные интервалы), балл*

Показатель	ОА с МС (n = 17)	ОА (n = 38)	p
KOOS качество жизни	25 (18,7–37,5)	43,7 (37,5–56,2)	0,0009
SF-RE ролевое эмоциональное поведение	0 (0–33,3)	66,6 (0–100)	0,0295
SF-MH психическое здоровье	48 (34–50)	64 (52–72)	0,0001
SF-36MH психологический компонент здоровья	37,1 (27,9–39,5)	43,4 (37,8–54,8)	0,0037
PHQ-9 уровень депрессивных расстройств	11 (7–14)	6 (5–10,2)	0,0083
CSQ копинг стратегии преодоления боли	166,5 (159–177)	149 (127,5–171,5)	0,0268

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

По данным табл. 5, пациенты с ОА и МС имеют большие отклонения по показателям психологического здоровья, уровню депрессивных

расстройств, КЖ, связанного с ОА коленных суставов. Данная категория больных хуже выстраивает копинг стратегии преодоления боли. В проведенных исследованиях показано, что у пациентов с МС наблюдается снижение когнитивных функций, связанное с процессами хронического воспаления и нарушениями липидного обмена [114–116], а также описана взаимосвязь МС с депрессией и тревогой [113].

В соответствии с существующим мнением о наличии связи формирования нарушении когнитивных функций больных хроническими заболеваниями, высокой социальной значимостью СД2 мы проанализировали клиническое течение ОА у пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена.

3.3. Клиническое течение остеоартрита в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Одной из наиболее социально значимой коморбидной формой ОА является его сочетание с СД2. Доказано потенциальное воздействие гипергликемии на функциональные способности пациентов и качества их жизни [22, 23]. Установлена зависимость тревоги, депрессии, эмоционального благополучия от уровня НвА1с [24]. Хроническая гипергликемия у больных МС и СД2 может способствовать ограничению амплитуды движений в суставах в сравнении с лицами, страдающими ОА без нарушений углеводного обмена [25, 27]. Рентгенологическое исследование позволило выявить у больных ОА и СД2 более выраженные изменения в коленных суставах. Стадия ОА по шкале Kelgren – Lawrence в среднем соответствует градации 1,25+1,14, тогда как при ОА и СД2 – 2,34+0,63 соответственно [25].

Большинство пациентов с СД2 имеют избыточную массу тела или страдают ожирением. В данном исследовании пациенты с ОА в сочетании с СД2 и без указанной сопутствующей патологии достоверно различались по антропометрическим характеристикам. На рис. 5 представлена их сравнительная характеристика.

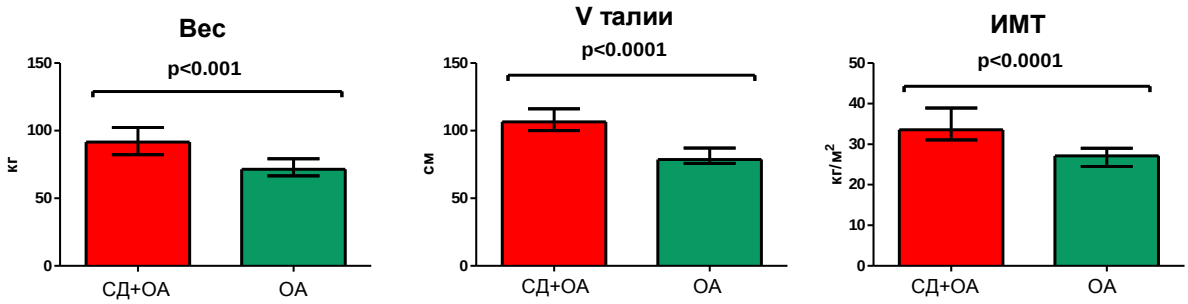

Рис. 5. Сравнительная характеристика по антропометрическим данным больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа.

Избыточная масса тела определена как дополнительный фактор риска формирования ОА для опорных (коленных и тазобедренных) суставов [19, 20]. Помимо этого, расстройства проприоцептивной импульсации при СД2 могут приводить к снижению тонуса параартикулярных мышц и как следствие этого – к усилению непропорциональный механической нагрузки на сустав [189].

Также нельзя не учитывать влияние осложнений, связанных с влиянием СД2 на функциональную активность и боль при ОА. Показано, что снижение работоспособности мышц бедра у таких пациентов связано преимущественно с развитием поздних макро- и микрососудистых осложнений [16, 18], а атеросклероз сосудов нижних конечностей существенно влияет на характеристику суставного синдрома у больных ОА в сочетании с СД [96]. Считается, что развитие сенсомоторной полинейропатии также может оказывать влияние на болевые ощущения [190]. Приняв во внимание

литературные данные, мы провели анализ болевого синдрома и функционального статуса у больных ОА с СД2.

3.3.1. Болевой синдром и функциональный статус у больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

При оценке болевого синдрома и функционального статуса по используемым шкалам между сравниваемыми группами показано, что пациенты с ОА с СД2 достоверно 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 коморбидностью (табл. 6).

Таблица 6

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

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

Как можно заключить из табл. 6, пациенты с ОА и СД2 характеризуются высоким уровнем боли, которая наиболее выражена в коленных и тазобедренных суставах. У данной категории пациентов 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 достоверно выше при ОА и СД2.

В соответствии с описанными в литературе и полученными данными о взаимосвязи таких заболеваний, как ОА и ожирение, ОА и МС с нарушением когнитивных функций, можно предположить подобную зависимость у пациентов с ОА в сочетании с СД2.

3.3.2. *Психоэмоциональная сфера и качество жизни у больных остеоатритом с сахарным диабетом 2-го типа*

По результатам тестирования по шкалам, оценивающим КЖ, психоэмоциональную сферу, установлено снижение всех исследуемых параметров в группах сравнения, что статистически выражено при наличии сочетанной патологии (табл. 7).

Таблица 7

Психоэмоциональная сфера и качество жизни у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа, медиана (межквартильные интервалы), балл*

Показатель	ОА с СД2 (n = 56)	ОА (n = 38)	p
KOOS качество жизни	34,3 (18,7–43,7)	43,7 (37,5–56,2)	0,0002
SF-RE ролевое эмоциональное поведение	0 (0–33,3)	66,6 (0–100)	0,0022
SF-MH психическое здоровье	48 (33–56)	64 (52–72)	<0,0001
SF-36 MH психологический компонент здоровья	36,9 (30,5–49,4)	43,4 (37,8–54,8)	0,0033
PHQ-9 уровень депрессивных расстройств	10 (6–14)	6 (5–10,2)	0,0066

CSQ копинг стратегии преодоления боли	166,5 (159–177)	153,5 (140–171)	0,0269

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

Из табл. 7 видно, что в ходе анкетирования по валидизированным опросникам (SF-36, PHQ-9, CSQ) больные ОА и СД2 имеют большую степень депрессии, более низкие показатели ролевого эмоционального поведения, психического здоровья, психологического компонента здоровья, КЖ, связанного с ОА коленных суставов, хуже выстроенный копинг стратегии преодоления боли. Полученные данные согласуются с литературными исследованиями по определению психологического здоровья у больных СД2 [22, 23].

3.3.3. *Зависимость клинического течения остеоатрита в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа от уровня компенсации углеводного обмена*

Учитывая литературные данные о возможном влиянии гипергликемии на функциональные способности [22, 23, 25, 26], развитие тревоги, депрессии [24, 118–120], мы провели сравнительный анализ в подгруппах больных изолированным ОА в сочетании с СД2, разделенных в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена. С уровнем HbA1c <7,5 % (контролируемый СД2) было 26 чел. и HbA1c ≥ 7,5 % (неконтролируемый СД2) – 19.

Достоверные различия между изучаемыми выборками $p = 0,02$ найдены по показателю ролевого эмоционального поведения (SF-RE) опросника SF-36 (рис. 6).

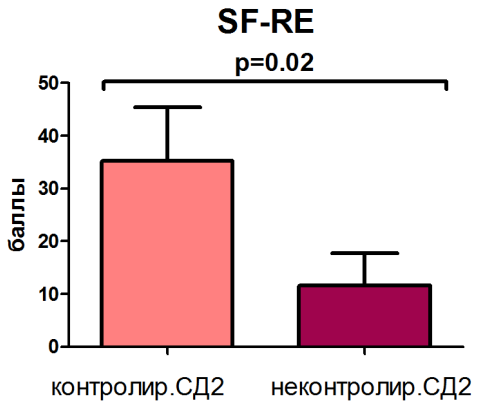

Рис. 6. Зависимость ролевого эмоционального поведения больных с остеоартритом и сахарным диабетом 2-го типа от степени компенсации углеводного обмена.

Достоверно низкие показатели SF-RE по сравнению с группой больных с контролируемым течением СД2 могут определять психоэмоциональные проблемы в повседневной деятельности, работе, социальном взаимодействии.

Таким образом, ОА при заболеваниях с нарушением жирового и углеводного обменов (ожирение, МС, СД2) характеризуются большей выраженностью функциональных нарушений и изменениями в психоэмоциональной сфере. Уровень гипергликемии может определять более низкое КЖ пациентов с ОА.

3.4. Содержание провоспалительных цитокинов и оксида азота при нарушениях липидного и углеводного обмена

Показано, что при патологии липидного обмена жировая ткань способна к иммунной клеточной инфильтрации и нарушению гомеостатических процессов [32, 145]. Некоторые провоспалительные цитокины могут нарушать процессы адипогенеза и чувствительности к

инсулину [139] и способствовать развитию воспаления и последующей инсулинорезистентности [32]. Участие интерлейкинов и NO в патогенезе ОА, с МС и СД2 описано во многих работах [29–34, 129, 130, 133, 134]. Данные медиаторы могут ускорять процессы деградации хрящевой ткани [31] и способствовать клинико-рентгенологической прогрессии [26].

Учитывая общность иммунологических процессов патогенеза при нарушениях липидного и углеводного обменов, для исследования распределения провоспалительных медиаторов в сравниваемых группах пациентов 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 [137, 141].

3.4.1. Содержание провоспалительных цитокинов, оксида азота и IL-10 в сыворотке крови больных остеоартритом с ожирением

При сравнении уровней интерлейкинов и NO в сыворотке крови больных ОА в сочетании с ожирением или без ожирения, достоверных различий между изучаемыми группами не выявлено (табл. 8).

Таблица 8

Особенности распределения в сыворотке крови интерлейкинов и NO (пг/мл) у больных с остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения медиана (межквартильные интервалы) *

Показатель	ОА и ожирение (n = 17)	ОА (n = 38)	p
IL-1b	26,6 (16,25–30,55)	25,20 (19,85–30,18)	0,9031
IL-6	0,68(0–2,68)	0,69(0,22–2,01)	0,7829

IL-10	11,2 (9,47–13,58)	14,30 (10,38–18,25)	0,1805
IL-18	75,4 (55,8–222,1)	58,19 (47,88–95,50)	0,3008
NO	85,95 (34,60–162,5)	64,65 (40,93–97,30)	0,5427

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

Исходя из данных таблицы, уровень интерлейкинов и NO в сыворотке крови при ОА, вероятно, не зависит от наличия сопутствующего ожирения.

В исследованиях, посвященных иммунопатогенезу ожирения, ведущее место занимают работы об участии TNF-α. Содержание его в сыворотке крови у больных с избыточной массой тела определяется как повышенное. Показана связь TNF-α с инсулинорезистенстностью [135], в том числе и *in vivo* [136]. Цитокины, обладающие регуляторными свойствами, в частности IL-10, наоборот, определяются в меньшей концентрации, которая ниже популяционной в сыворотке крови у пациентов с ожирением [142].

Среди пациентов с ОА в сочетании с ожирением выявлены следующие клинико-иммунологические ассоциации: более высокий уровень боли и функциональные нарушения по шкале WOMAC Knee сочетались с повышением уровня IL-1 b (WOMAC боль – r = 1,0, p = 0,0028*; WOMAC затруднения – r = 0,9429, p = 0,0167*; WOMAC total – r = 0,9429, p = 0,0167*). Полученные данные подтверждены результатами результами оценки физического функционирования по индексу SF-36 (SF-PF – r = –0,8697, p = 0,0333). Кроме ассоциации боли и функциональных нарушений с концентрацией IL-1b нами выявлена зависимость указанных параметров от уровня IL-6 в сыворотке крови. Интенсивность боли связяна с повышением уровня IL-6 (SF-BP – r = –0,9241, p = 0,0167), как и с нарушением социального функционирования (SF-SF – r = –0,8933, p = 0,0333) и

физического компонента здоровья (SF-36PH – r = –0,9276, p = 0,0167). Регуляторный IL-10 ассоциирован с параметром уровнем спортивной активности коленных суставов (KOOS – r = –0,9258, p = 0,0167). Показатель физического компонента здоровья имеет отрицательную корреляцию с уровнем IL-18 в сыворотке крови, что определено регуляторным значением данного цитокина в воспалении (SF-36PH – r = 0,9429, p = 0,0167). Уровень NO также связан с показателем общего самочувствия по ВАШ (r = 0,9429, p = 0,0167) (табл. 9).

Таблица 9

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

***** p < 0,05 по Спирмену.

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 пациентов с ОА и ожирением.

/

3.4.2. Содержание провоспалительных цитокинов и оксида азота в сыворотке крови больных остеоартритом с метаболическим синдромом

Нами проведена оценка уровней интерлейкинов и NO в сыворотке крови больных ОА с МС и в группе сравнения (табл. 10).

Таблица 10

Особенности распределения интерлейкинов (пг/мл) и NO в сыворотке крови у больных остеоартритом с метаболическим синдромом и в группе сравнения (медиана/межквартильные интервалы)*

Показатель	ОА и МС (n = 17)	ОА (n = 38)	p
IL-1b	27,35 (21,70–30,20)	25,20 (19,85–30,18)	0,5628
IL-6	0,8950 (0,4928–1,854)	0,6945 (0,2240–2,015)	0,7368
IL-10	18,20 (11,70–22,30)	14,30 (10,38–18,25)	0,2469
IL-18	75,91 (44,57–157,4)	58,19 (47,88–95,50)	0,7375
NO	71,70 (47,38–107,3)	64,65 (40,93–97,30)	0,583

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона.

Как видно из табл. 10, концентрация интерлейнинов и NO в сыворотке крови больных ОА в сочетании с МС повышена, но достоверно не отличается от этого показателя в группе больных с изолированным ОА. В отношении уровня IL-6 сыворотки крови у больных МС эти данные согласуются с литературой [15].

Взаимосвязь клинических параметров и концентрации провоспалительных медиаторов у больных ОА в сочетании с МС не выявлена. Нарушения содержания в сыворотке крови изучаемых про- и противовоспалительных медиаторов при ОА и МС не выражены, что может способствовать отсутствию достоверных корреляционных взаимосвязей с клиническими симптомами ОА.

3.4.3. Содержание провоспалительных цитокинов и оксида азота в сыворотке крови больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

При анализе содержания изучаемых медиаторов в сыворотке крови в группах пациентов 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 пациентов с сочетанной патологией (рис. 7).

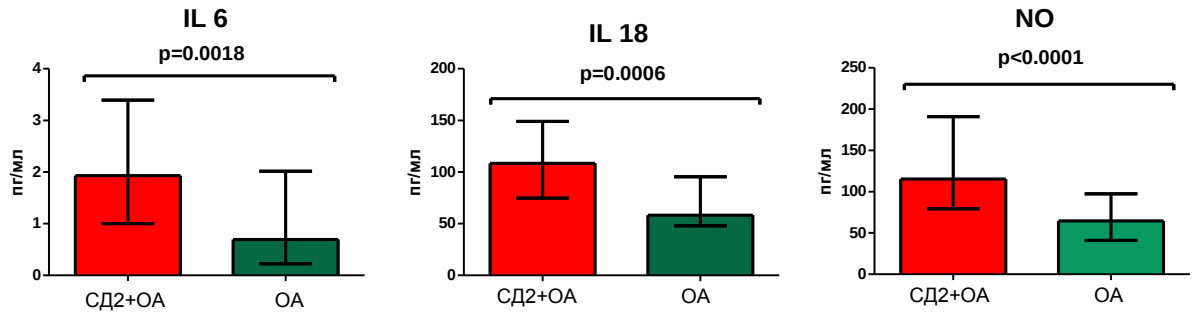

Рис. 7. Особенности распределения в сыворотке крови IL-6, IL-18 и NO у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа.

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 достоверная взаимосвязь между изучаемыми иммунологическими показателями и параметрами клинического течения ОА. Определена прямая связь уровня IL-1b с симптомами ОА коленных суставов (KOOS симптомы – r = –0,2886, p = 0,380). Выявлены клинические ассоциации с повышенной концентрацией IL-6 в сыворотке крови: с болью (ВАШ – r = 0,3039, p = 0,0285), функциональным статусом кистей (FIHOA – r = 0,3123, p = 0,0242), функциональным статусом 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 (SF-36 PH – r = –0,2757, p = 0,0479), а также с жизненной (SF-VT – r = –0,3304, p = 0,0168) и социальной (SF-SF r = –0,2782, p = 0,0458) активностью пациентов. Нами определена ассоциация уровня IL-10 с общим самочувствием (ВАШ – r = 0,3694, p = 0,0070) и копинг-стратегиями преодоления боли (CSQ – r = –

0,4100, p = 0,0025) и уровня NO и показателем общего здоровья по индексу SF-36 (SF-GH – r = –0,2919, p = 0,0358).

Помимо этого, нами выявлена отрицательная корреляция боли в тазобедренных суставах с уровнем IL-6 (HOOS боль – r = 0,4213, p = 0,0163), КЖ в тазобедренных суставах с уровнем NO (HOOS QoL – r = 0,4404, p = 0,0116), что требует дальнейшего изучения в связи с существующей точкой зрения о патогенетичеекской разнородности ОА различных локализаций (табл. 11).

Таблица 11

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 затруд-нения	–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 РНфизический компонент	–0,16	–0,27*	–0,21	–0,15
CSQ	–0,15	–0,03	–0,41*	0,11

* 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 пациентов 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. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с

результатами других авторов о взаимосвязи уровня TNF-α и IL-1β в сыворотке крови с клинико-рентгенологическими изменениями у больных ОА в сочетании с СД2 [25], что может способствовать нарушению и прогрессии ухудшения функционального статуса. 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.

3.5. Содержание провоспалительных адипокинов в сыворотке крови при нарушениях липидного и углеводного обмена

В настоящее время известно, что жировая ткань способна секретировать биологически активные вещества (БАВ), так называемые адипокины [191]. Повышенное содержание адипокинов в сыворотке крови у пациентов с ОА и ожирением может влиять на гомеостаз хрящевой ткани [32, 145], стимулировать синовиальное воспаление, гиперферментемию, что способствует изменению хряща и матрицы костной ткани [142, 143]. В ряде работ установлено, что пациенты с ОА и ожирением имеют более высокие уровни лептина в синовиальной жидкости коленных суставов по сравнению со здоровыми донорами. Экспрессия данного адипокина индуцируется дополнительными провоспалительными медиаторами: IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, молекулами сигнальных путей, протеолитическими ферментами [147, 148].

Нами проведен сравнительный анализ содержания в сыворотке крови провоспалительных адипокинов: лептина и адипонектина в исследуемых выборках пациентов с ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2.

3.5.1. Содержание адипокинов в сыворотке крови больных остеоартритом в сочетании с ожирением

При анализе распределения адипонектина и лептина в исследуемых группах пациентов было показано, что ОА с ожирением отличается достоверным повышением уровня лептина в сыворотке крови (рис. 8).

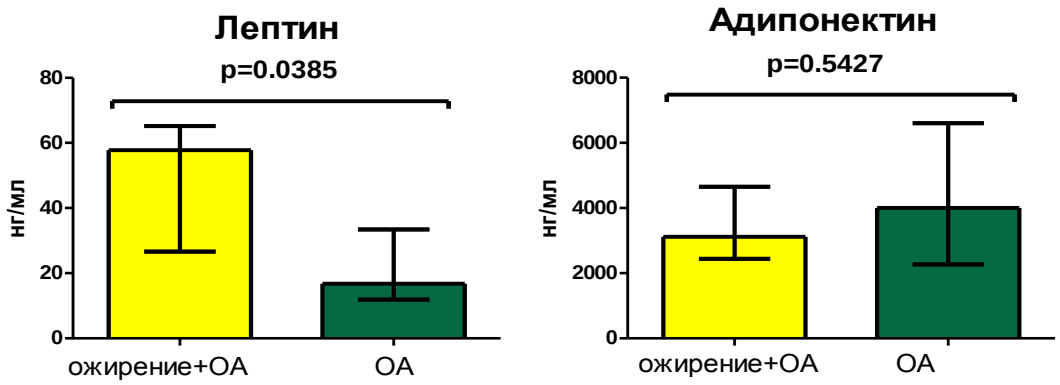

Рис. 8. Содержание адипокинов в сыворотке крови больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов [143–145, 148].

При оценке взаимосвязи клинических параметров с уровнем адипонектина и лептина в сыворотке крови у больных ОА и ОА с ожирением установлена достоверная взаимосвязь между уровнем адипонектина в сыворотке крови и оценкой тяжести болезни врачом по шкале (ВАШ – r = – 0,9276, p = 0,0167). Установлено, что концентрация адипонектина связана с параметром ИМТ [192]. Можно предположить прогрессию симптомов ОА у

пациентов в связи с сопутствующим ожирением и повышенным синтезом адипокинов в жировой ткани. Изменения параметров КЖ пациента могут влиять на объективную оценку ОА врачом по ВАШ.

3.5.2. Содержание адипокинов в сыворотке крови больных остеоартритом в сочетании с метаболическим синдромом

При анализе распределения исследуемых адипокинов в сравниваемых группах пациентов достоверных различий не найдено (рис. 9).

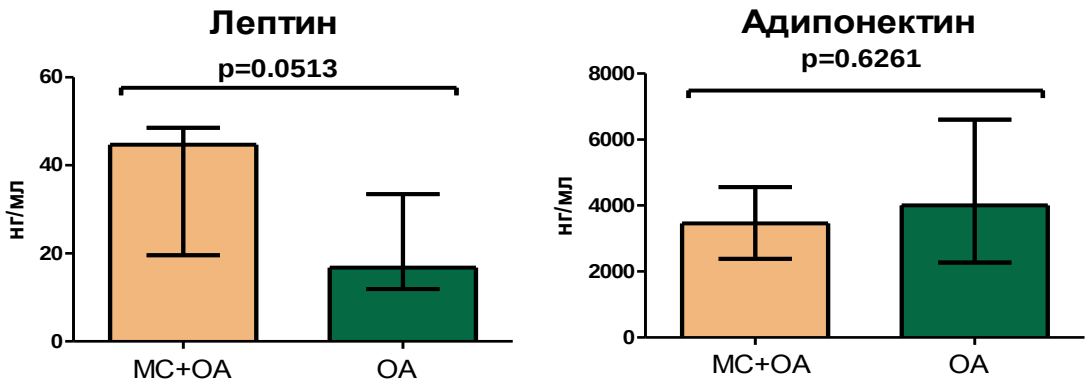

Рис. 9. Содержание адипокинов в сыворотке крови больных остеоартритом в сочетании с наличием и отсутствием метаболического синдрома.

Как показано на рис. 9, больные ОА с МС имеют более высокий уровень лептина и более низкие показатели адипонектина в сыворотке крови. Вероятно, роль лептина в патогенезе ОА в сочетании с МС может быть преобладающей.

При анализе корреляций достоверных взаимосвязей не найдено, что может быть связано с низкой концентрацией данных адипокинов в сыворотке крови у изученной группы пациентов.

3.5.3. Содержание адипокинов в сыворотке крови больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Нами проведен сравнительный анализ содержания в сыворотке крови лептина и адипонектина среди больных ОА с СД2 в сравнении с контрольной группой (рис. 10).

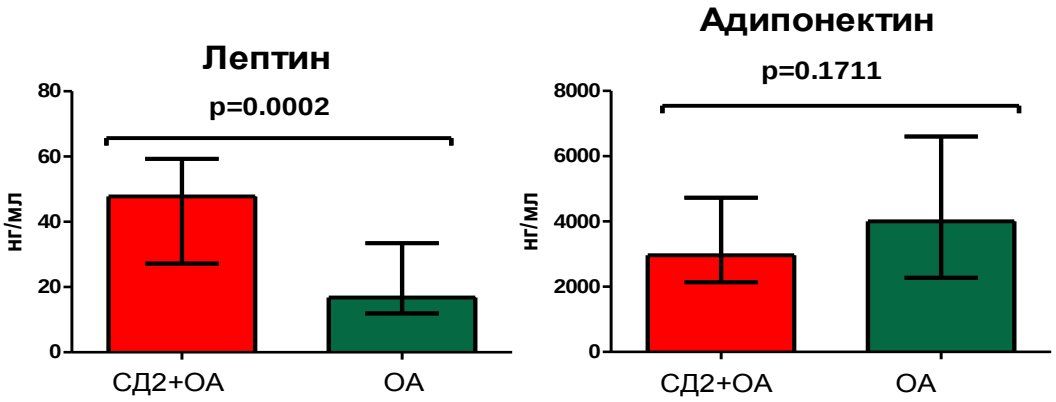

Рис. 10. Содержание адипокинов в сыворотке крови больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа.

По данным рис. 10, уровень лептина преобладает у больных при сопутствующем СД2 (p = 0,0002). Для адипонектина выявлена тенденция к обратному соотношению (p = 0,1711), что согласуется с данными других авторов [32, 145, 147, 148].

Установлена достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями уровня боли, общего самочувствия, психоэмоциональной сферы, копинг-стратегиями преодоления боли, симптомами ОА коленных суставов и значениями лептина в сыворотке крови у больных ОА и СД2 (табл. 12).

Таблица 12

Коэффициенты корреляции между лептином и параметрами функционального статуса и качества жизни у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа (*n* = 56) *

Показатель	Лептин
ВАШ боль	0,40
ВАШ общее самочувствие	0,29
ВАШ оценка болезни врачом	0,43
KOOS симптомы ОА	–0,28
SF-BP интенсивность боли	–0,38
SF-VT жизненная активность	–0,28
SF-PH физическое здоровье	–0,32
CSQ копинг-стратегии	0,43

***** $p < 0,05$ по Спирмену.

Пациенты с ОА в сочетании с СД2 имеют более высокий уровень боли, симптомов ОА, изменения общего самочувствия, в том числе по оценке врача и жизненной активности больного, что ассоциировано с высоким уровнем лептина.

Наряду с этим показано, что пациенты с коморбидностью (ОА и СД2) и высоким уровнем лептина лучше адаптированы к заболеваниям, что отражает показатель опросника CSQ – способность выстраивать копинг-стратегии преодоления боли.

Таким образом, высокое содержание лептина в сыворотке крови больных ОА в сочетании с СД2 обусловлено текущим нарушением углеводного обмена и имеет определенное влияние на течение ОА и эмоционально-волевые функции пациента.

3.6. Системное воспаление при нарушениях липидного и углеводного обменов

Уровень СОЭ и СРБ служит лабораторным признаком текущего воспалительного процесса. Синтез СРБ может увеличиваться под действием IL-6 и IL-1. Для изучения показателей системного воспаления между сравниваемыми группами пациентов с ОА и сопутствующими нарушениями в жировом и углеводном обменах мы провели оценку параметров СРБ и СОЭ.

3.6.1. Системное воспаление при остеоатрите и ожирении

При анализе распределения СОЭ и СРБ в исследуемых группах пациентов достоверных различий не найдено (рис. 11).

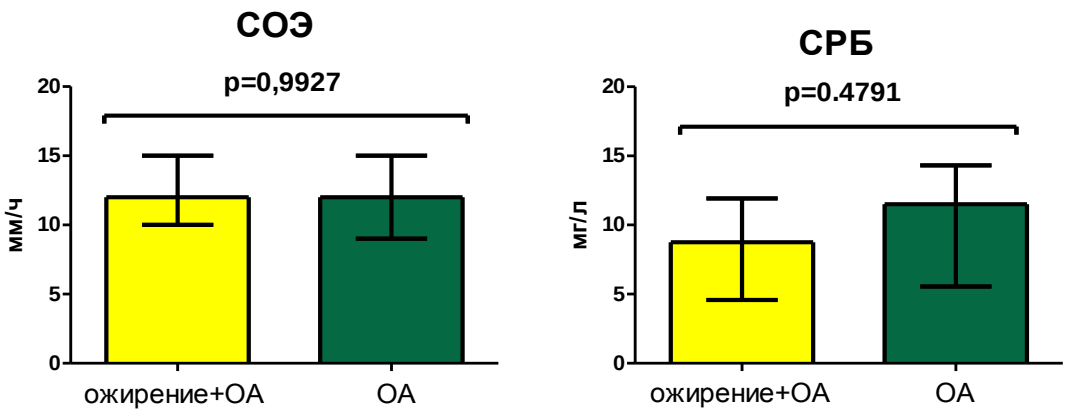

Рис. 11. Особенности распределения в крови СОЭ и СРБ у больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

При корреляционном анализе выявлена достоверная взаимосвязь между показателями СРБ и симптомов ОА коленных суставов (KOOS симптомы — r = 0,8286, p = 0,0416) у больных с сопутствующим ожирением.

Указанный опросник выявляет пациентов с длительным стажем заболевания и функциональными нарушениями, а ограничение объема движений в коленных суставах находятся в прямой зависимости от избытка массы тела. Ожирение сопровождается жировым гепатозом, в связи с чем изменения синтеза IL-6 в печени и индуцированнного им синтеза СРБ можно объяснить, как проблему, связанную с сопутствующей патологией. Таким образом сопутствующее ОА ожирение способствует прогрессии и клинической выраженности симптомов поражения коленных суставов, а метаболические нарущения в печени – лабораторной активности с прямыми связями с суставным синдромом.

3.6.2. Системное воспаление при остеоатрите и метаболическом синдроме

Нами проведен сравнительный анализ СОЭ и СРБ в крови больных ОА с МС и в группе сравнения (рис. 12).

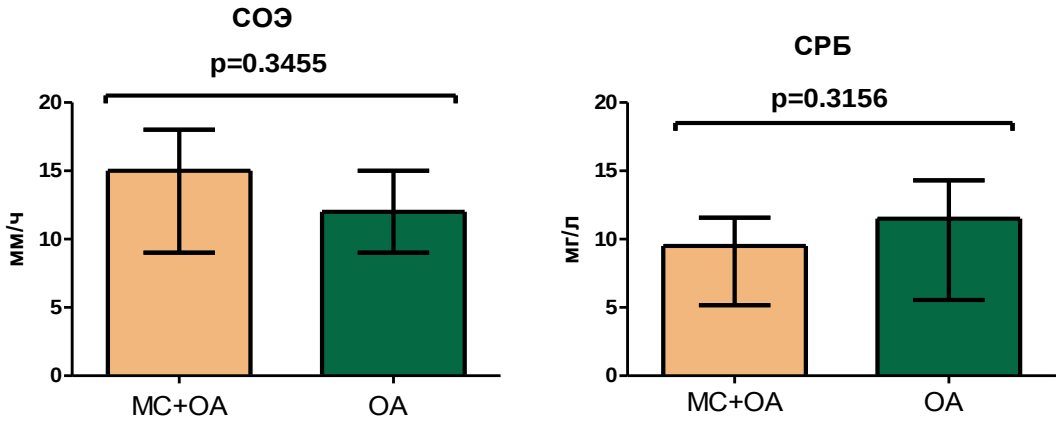

Рис. 12. СОЭ и СРБ в крови больных остеоартритом с наличием и отсутствием метаболического синдрома.

В сравниваемых группах выявлено повышение уровня СРБ. Полученные результаты сопоставимы с литературными данными –

повышение СРБ характерно для лиц с ожирением и инсулинорезистенстностью [152]. Как показано на рис. 12, пациенты с ОА и сопутствующим МС отличались более высоким уровнем СРБ от больных изолированным ОА. Тем не менее достоверных различий не найдено.

При корреляционном анализе достоверных ассоциаций не получено.

3.6.3. Системное воспаление при остеоартрите и сахарном диабете 2-го типа

Проведена оценка распределения СОЭ и СРБ в исследуемых группах пациентов. Больные с коморбидностью по СД2 имели более высокие значения СОЭ, что может объясняться сложностью патогенеза и четким клиническим выражением осложнений СД2 сопутствующих ему заболеваний. В занчениях СРБ статистически значимых различий в изучаемых группах не найдено (рис. 13).

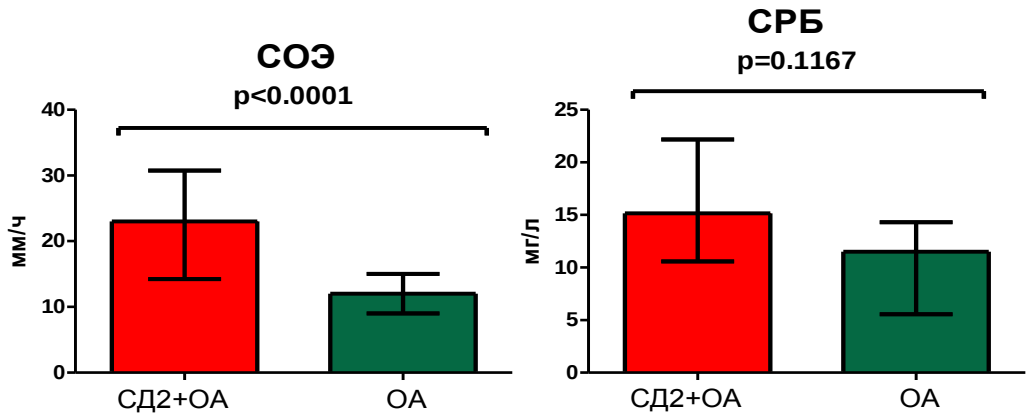

Рис. 13. СОЭ и СРБ в крови больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

При корреляционном анализе показана достоверная прямая взаимосвязь между показателями СРБ и значениями боли в коленных суставах, общего здоровья и ролевого эмоционального поведения (табл. 13).

Таблица 13

Коэффициенты корреляций между СРБ и параметрами функционального статуса/качества жизни у больных остеоартритом с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа (*n* = 56) *

Показатель	ВАШ боль	HOOS боль	SF-RP ролевое физическое функционирование	SF-GH общее здоровье
СРБ, мг/л	0,51	0,69	–0,68	–0,48

**p* < 0,05 по Спирмену.

Необходимо отметить, что в группе пациентов с поражением тазобедренных суставов выявлена негативная ассоциация между повышением СРБ и харктеристикой боли по опроснику HOOS в группе с сопутствующим СД2. Эти данные согласуются с описанными ранее результатами (см. п. 3.4.3) об отрицательной связи боли в тазобедренных суставах с IL-6 в сыворотке крови, что можно объяснить сложными механизмами патогенеза ОА в зависимости от локализации патологического процесса.

Учитывая данные результаты, можно судить об участии воспаления, определяемого тестированием показателя СРБ в прогрессии боли и ухудшении параметров КЖ у пациентов с ОА и сопутствующим СД2.

3.7. Зависимость содержания провоспалительных медиаторов у больных остеоатритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа от уровня компенсации углеводного обмена

Принимая во внимание данные литературы о возможном влиянии гипергликемии на клиническое течение ОА [22, 23, 25, 27], зависимость тревоги, депрессии, эмоционального благополучия от уровня НвА1с [24], можно предположить различия уровней концентрации противовоспалительных медиаторов у больных ОА с СД2, разделенных по степени компенсации углеводного обмена.

При сравнительном анализе исследуемых цитокинов и NO достоверных различий между группами пациентов с контролируемым СД2 и декомпенсируемым не найдено (табл. 14).

Таблица 14

Зависимость распределения уровня интерлейкинов и NO (пг/мл) в сыворотке крови больных остеоартритом и сахарным диабетом 2-го типа от степени компенсации углеводного обмена, медиана (межквартильные интервалы) *

Показатель	ОА с контролируемым СД2 (n = 26)	ОА с неконтролируемым СД2 (n = 19)	p
IL-1b	29,90 (21,50–39,05)	29,10 (19,80–43,40)	0,9455
IL-6	1,84 (0,8950–4,702)	1,942 (1,271–3,904)	0,9564
IL-10	15,40 (13,95–22,10)	14,90 (12,10–21,60)	0,3312
IL-18	105,3 (89,48–145,7)	117,0 (67,01–144,4)	0,8055
NO	95,70 (70,75–228,3)	135,2 (99,90–218,8)	0,2286

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

При проведении корреляционного анализа установлено, что функциональное состояние суставов кисти, боль и затруднения в повседневной деятельности в коленных суставах, боль в тазобедренных суставах и общее самочувствие пациента коррелирует с уровнем интерлейкинов и NO в сыворотке крови в группе пациентов с ОА и контролируемым течением СД2 (табл. 15).

Таблица 15

Коэффициенты корреляций между уровнем интерлейкинов и NO и параметрами функционального статуса/качества жизни у больных остеоартритом с сахарным диабетом 2-го типа с контролируемым течением (*n* = 26) *

Показатель	IL-1b	IL-6	IL-10	IL-18	NO
FIHOA	0,37	0,58*	–0,51*	–0,10	0,19
KOOS боль	0,14	0,10	0,05	0,51*	0,22
WOMAC Knee затруднения	–0,20	0,13	–0,17	–0,50*	–0,45
WOMAC Hip боль	–0,67*	–0,006	–0,23	0,17	–0,55
SF-GH общее здоровье	–0,19	0,14	–0,08	–0,12	–0,53*

***** p <0,05 по Спирмену.

Накопление данных по особенностям распределения цитокинов при боли в тазобедренных суставах показывают отсутствие участия IL-1, как и IL-6, в более ранних результатах настоящего исследования, в механизмах развития болевых ощущений (r = –0,6727, p = 0,0330 и r = –0,006061, p = ns соответственно). Возможно, боль при данной локализации ОА формируется как результат ортопедических нарушений, а не вследствие текущего воспаления.

По результатам нашего исследования, IL-18 играет протективную роль в формировании клинических особенностей течения ОА коленных суставов. Это нашло отражение в заключении двух опросников KOOS, WOMAC Knee (r = 0,5193, p = 0,0326 и r = –0,5000, p = 0,0486 соответственно).

Показано провоспалительное участие в патогенезе ОА кисти IL-6 и IL-10 (r = 0,5822, p = 0,0142 и r = –0,5129, p = 0,0352 соответственно). Интересно, что кроме абсолютной значимости NO в формировании и прогрессии атеросклероза по литературным данным в настоящем исследовании определена связь его повышенной концентрации с ухудшением общего здоровья пациента при компенсированном СД2 и ОА (r = –0,5394, p = 0,0254).

При анализе взаимосвязи клинических параметров и концентрации провоспалительных медиаторов у больных ОА с неконтролируемым течением СД2 выявлены следующие достоверные корреляции (табл. 16, 17).

Т а б л и ц а 16

Коэффициенты корреляций между уровнем интерлейкинов и NO и параметрами функционального статуса у больных остеоартритом с сахарным диабетом 2-го типа с неконтролируемым течением (n = 19)

Показатель	IL-6	IL-10	IL-18	NO
ВАШ боль	0,60*	0,20	0,10	0,13
ВАШ общее самочувствие	0,47*	0,53*	0,24	–0,06
ВАШ оценка болезни врачем	0,46*	0,28	0,25	0,28
KOOS боль	–0,45*	–0,03	–0,11	–0,06
KOOS затруднения	–0,44*	–0,28	–0,16	–0,04
WOMAC Knee боль	0,48*	0,29	0,001	–0,09
WOMAC Knee скованность	0,15	–0,005	0,06	0,09
HOOS симптомы ОА	–0,34	–0,08	–0,58*	0,05
SF-PF физическое функционирование	–0,69*	–0,32	–0,17	–0,20

SF-BP интенсивность боли	–0,71*	–0,31	–0,27	0,01
SF-36 PH физический компонент здоровья	–0,59*	–0,22	–0,22	–0,05

* p <0,05 по Спирмену.

Таблица 17

Коэффициенты корреляций между уровнем интерлейкинов и NO и параметрами качества жизни у больных остеоартритом сахарным диабетом 2-го типа с неконтролируемым течением (n = 19)

Показатель	IL-6	IL-10	NO
SF-GH общее здоровье	–0,52*	–0,51*	–0,13
SF-VT жизненная активность	–0,60*	–0,48*	0,12
SF-SF социальное функционирование	–0,62*	–0,42*	0,08
SF-MH психическое здоровье	–0,54*	–0,64*	0,12
SF-RE ролевое функционирование	–0,25	–0,25	0,42*
SF-36 MH психический компонент здоровья	–0,51*	–0,56*	0,31
PHQ-9 уровень депрессии	0,43*	0,29	0,15
CSQ копинг-стратегии	–0,20	–0,53*	–0,02

*p <0,05 по Спирмену.

Представленные в табл. 16 и 17 данные могут свидетельствовать о наличии достоверной связи между высоким уровнем провоспалительных медиаторов в сыворотке крови (интерлейкины и NO) и прогрессией боли, функциональными нарушениями в коленных и тазобедренных суставах, ухудшением параметров общего здоровья, КЖ и психоэмоциональной сферы у пациентов с ОА в сочетании с неконтролируемым течением СД2.

Негативная ассоциация NO с параметрами ролевого эмоционального поведения больных ОА в большей степени проявилась среди пациентов с некомпенсированным СД2 (r = 0,4251, p = 0,0432), что может свидетельствовать о неоднозначной роли данного медиатора в

патофизиологии у выделенной коморбидной формы ОА при развивающихся на его фоне физических и психологических нарушений.

При оценке распределения исследуемых адипокинов (адипокин и лептин) в сравниваемых подгруппах пациентов достоверных различий не выявлено (табл. 18).

Таблица 18

Зависимость распределения в сыворотке крови адипокинов от степени компенсации углеводного обмена у больных остеоартритом с сахарным диабетом 2-го типа, медиана (межквартильные интервалы) *

Показатель	ОА и контролируемый СД2 (n = 26)	ОА и неконтролируемый СД2 (n = 19)	p
Адипонектин	2727 (990,2–5436)	2942 (2150–3622)	0,9840
Лептин	57,90 (31,65–76,20)	43,80 (24,90–58,10)	0,1509

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

При анализе корреляций определена прямая зависимость боли, оценки болезни врачом, общего физического компонента здоровья, физического и неконтролируемым течением (табл. 19).

Как показано в табл. 19, уровень лептина зависит от степени компенсации СД2 и связан с выраженностью суставного синдрома в коленных суставах и социальным функционированием.

Таблица 19

Коэффициенты корреляций между лептином и параметрами функционального статуса, качества жизни и психоэмоциональной сферы у больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа с неконтролируемым течением (*n* = 26)*

Показатель	Лептин
ВАШ боль	0,58
ВАШ оценка болезни врачом	0,52
KOOS боль	–0,59
SF-PF физическое функционирование	–0,52
SF-BP интенсивность боли	–0,63
SF-SF социальное функционирование	–0,42
SF36-PH физический компонент здоровья	–0,51

* p <0,05 по Спирмену.

В исследуемых подгруппах пациентов проведена оценка уровня СОЭ и СРБ. Статистически значимых различий не найдено (рис. 14), что свидетельствует о независимости данных маркеров от степени компенсации СД2 у больных ОА.

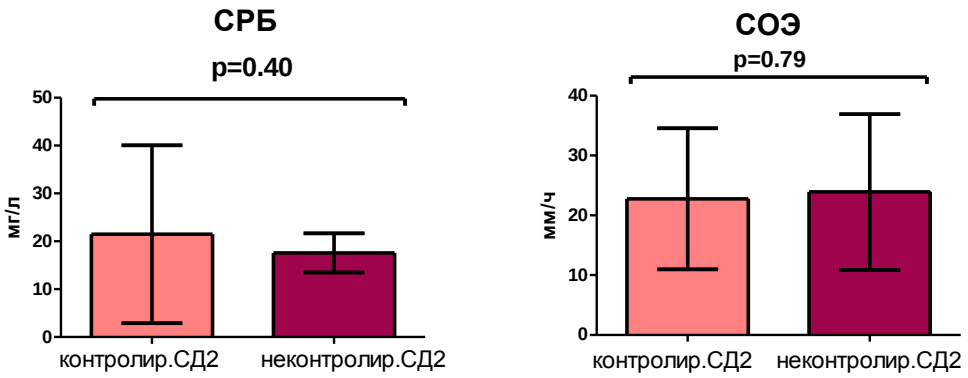

Рис. 14. Распределение СОЭ и СРБ в крови больных остеоартритом с наличием и отсутствием ожирения.

При анализе корреляций в сравниваемых подгруппах установлена достоверная взаимосвязь между показателями СОЭ и значениями особенностей ролевого физического поведения (–50) по опроснику SF-36 (SF-RP – r = –0,5007, p = 0,0406) у больных ОА с компенсированным СД2.

У больных ОА с неконтролируемым течением СД2 высокий уровень боли по оценке пациента и врача достоверно связан с более высоким лабораторным маркером активного воспаления – уровнем СОЭ (r = 0,4708, p = 0,0270 и r = 0,4777, p = 0,0245 соответственно). Также в изучаемой группе пациентов найдена прямая зависимость значений интенсивности боли (SF-BP) от уровня СРБ (r = 0,7832, p = 0,0215) (табл. 20).

Таблица 20

Коэффициенты корреляции между парметрами тяжести остеоартрита и показателями СОЭ и СРБ у больных остеоартритом с неконтролируемым течением СД2

Показатель	ВАШ боль	ВАШ оценка болезни врачом	SF-BP интенсивность боли
СОЭ	0,47*	0,47*	–0,30

СРБ	–0,35	–0,47	0,78*

* p <0,05 по Спирмену.

Учитывая полученные результаты, нельзя не отметить взаимосвязь между тяжестью течения ОА и степенью компенсации СД2, что сочетается с особенностями распределения провоспалительных медиаторов. Можно предположить, что для данной группы больных наиболее целесообразным будет применение нескольких опросников и шкал для выявления в наибольшей степени интегральных показателей, отражающих клиническое течение заболевания. Найденный высокий уровень восприятия боли также может быть связан с сопутствующей гипергликемией, недиагностированной нейропатией или другими проявлениями СД2, что требует дальнейшего, более целенаправленного, изучения.

Таким образом, наличие ОА в сочетании с нарушением жирового и углеводного обмена (ожирение, МС, СД2), характеризуются большей выраженностью функциональных нарушений и изменениями в психоэмоциональной сфере. Уровень гипергликемии может определять более низкое качество жизни пациентов с ОА.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема остеоартрита определена его высокой распространенностью [1], гетерогенностью клинических проявлений, связанной с сопутствующими заболеваниями [2, 9–17], 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 дискутабельным. Неоднородность заболевания отмечена во многих исследованиях [12, 13]. Показана взаимосвязь патогенетических механизмов ОА и ожирения, МС, СД2 [32, 145–151]. 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 [192] 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, которая на данный момент обусловлена преимущественно симптоматическим действием и эффектом плацебо. Вышеназванное обосновало необходимость изучения особенностей течения ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2, что в ближайшем будущем, с учетом выявленных

изменений, поможет разработать новые, многоцелевые подходы к диагностике и лечению коморбидных вариантов ОА.

Клинические наблюдения демонстрируют разный характер манифестации, течения и прогрессирования ОА. Заболевание может начинаться практически бессимптомно и оставаться таковым вплоть до серьезных изменений при проведении рентгенографии (наличие остеофитов, значительное сужение суставной щели). В противоположность этому, при отсутствии явных нарушений, выявляемых при рентгенологическом обследовании, наблюдается интенсивный болевой синдром, прогрессирующее снижение функциональных возможностей, развитие синовита [193, 194]. Видимо, подобные данные взаимосвязаны с проблемой гетерогенности ОА [13]. Исследования, описывающие клиническое течение и прогрессию ОА совместно с сопутствующим ожирением, МС и СД2, также разнообразны и противоречивы [15, 16, 20, 27, 63, 83, 94]. В настоящее время оправдана преобладающая роль исследований КЖ, что определяется уровнем боли и изменениями функционального статуса пациентов с ОА.

Приняв во внимание данные о многообразии клинического течения ОА, мы изучили клинико-иммунологические особенности генерализованнного ОА и в сочетании с ожирением, МС, СД2.

Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с результатами эпидемиологических исследований в других регионах. Так, среди пациентов с ОА преобладают женщины среднего возраста с умеренными рентгенологическими изменениями [195, 196]. Сравнительный анализ групп показал достоверное различие по массе тела, ИМТ и объему талии (во всех трех группах больных с ОА и с сочетанной патологией преобладали пациенты с ожирением), что также сопоставимо с заключениями исследований эпидемиологии ожирения, МС и СД2 [45, 46,

52–54, 62, 66, 195, 196].

Данные литературы подтверждают неоднородность клинической картины и прогрессии ОА в зависимости от наличия ожирения, МС или СД2 [15, 16, 20, 27, 63, 83, 94]. 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 пациентов с ОА, страдающих ожирением, ведут к изменению восприятия болевых ощущений, в том числе и в опорных суставах.

С учетом связи клинического течения ОА и развития психосоциальных нарушений [101] в данном исследовании найдены достоверные различия по уровню психического здоровья. Больные ОА с ожирением имеют более низкие значения ментального статуса (SF-MH), чем больные ОА без данной сопутствующей патологии. Полученные результаты согласуются с литературными данными: интенсивность боли и прогрессия симптомов ОА у пациентов с ожирением могут нарушать когнитивные функции [186, 187], влиять на психоэмоциональную сферу и КЖ [109].

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, КООС, FI HOA). Оценка тяжести заболевания врачом по шкале ВАШ более высока у пациентов с сочетанным МС. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [15, 188]. Отклонения по показателям психического здоровья, уровня депрессивных расстройств, КЖ,

копинг-стратегий преодоления боли также регистрируются у данной группы пациентов. В литературе показано, что пациенты с МС характеризуются снижением когнитивных функций, связанных с процессами хронического воспаления и нарушениями липидного обмена [114–116].

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 пациентов достоверно больше нарушены в сравнении с изолированным ОА. Также больные ОА и СД2 имеют большую степень депрессии, снижение показателей ролевого эмоционального поведения, психического здоровья, психологического компонента здоровья, КЖ, связанного с ОА коленных суставов, они хуже выстраивают копинг-стратегии преодоления боли. Полученные данные согласуются с проведенными исследованиями. Литературные данные показывают, что СД2 способствует развитию потери функциональных способностей у больных ОА [16, 17, 25, 26], в том числе из-за потенциального воздействия гипергликемии [22, 23]. Развитие психоэмоциональных нарушений может быть взаимосвязано с уровнем такого показателя, как НвА1с [24], а прогрессия данных изменений обусловлена негативным влиянием сопутствующего СД2 на физический компонент здоровья [120]. Наше исследование подтверждает предположение о взаимосвязи неконтролируемого течения СД2 с развитием прогрессии клинических симптомов ОА, в том числе и в отношении психологического компонента здоровья. При сравнении подгрупп больных ОА и СД2 в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена показано, что

больные с неконтролируемым течением СД2 (HbA1c ≥ 7,5 %) имеют достоверно низкие показатели ролевого эмоционального поведения (SF-RE), т.е. выполнение повседневной деятельности ограничено низкими показателями эмоционального состояния.

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. Показатели КЖ могут зависеть и от степени компенсации 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 провоспалительных медиаторов, адипокинов, СРБ и СОЭ, у больных с ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2. Комплексный анализ изменений иммунологических показателей с учетом клинических данных позволяет сделать интегральное заключение об особенностях распределения провоспалительных медиаторов в анализируемых группах пациентов. Применение в работе анализа содержания таких цитокинов, как IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, NO, адипонектина, лептина и показателей системного воспаления – СОЭ, СРБ, было обусловлено материалами об общности участия данных биомаркеров в развитии ОА, ожирении, МС, СД2 [29–34, 145, 156] и малым количеством литературных данных с описанием особенностей распределения провоспалительных медиаторов у пациентов с ОА и коморбидностью [59,

142–144, 146, 157].

Иммунные показатели мы также изучали с помощью сравнительного анализа между группами и в подгруппах, разделенных в зависимости от уровня компенсации СД2. Была осуществлена оценка взаимосвязи между цитокинами и клиническими параметрами методом вычисления коэффициента корреляции. Такой подход позволил выявить ассоциацию клинических и лабораторных особенностей заболевания, определить зависимость иммунологических нарушений от клинических особенностей конкретно для каждого коморбидного варианта сочетания. Необходимо отметить, что изучение показателей иммунной системы у больных ОА без коморбидности выявило повышение уровня медиаторов воспаления в сыворотке крови в отличие от здоровых людей, что также согласуется с литературой [197, 198].

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 достоверно не различаютс. В то же время степень интенсивности болевого синдрома, общего самочувствия, функциональных нарушений коленных суставов и показатели психоэмоциональной сферы соответствует 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-1β, что, в свою

очередь, может приводить к инсулинорезистентности [140]. Также у больных ожирением системно увеличивается синтез данных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1) иммунокомпетентными клетками [141]. В связи с выявленной достоверной негативной корреляцией между показателями IL-18 и физическим компонентом здоровья, разнонаправленность определенных ассоциаций можно объяснить регуляторной функцией IL-18 в патофизиологии воспалительных заболеваний, в том числе и ОА, что также отображено в литературе [30]. Полученные результаты настоящего исследования подтверждают участие данных цитокинов в патогенезе, прогрессии ОА, и, следовательно, в формировании функциональных нарушений, ухудшении параметров психоэмоциональной сферы у пациентов с ОА и ожирением.

При анализе распределения адипонектина и лептина в исследуемых группах пациентов было показано, что сочетание ОА с ожирением отличается достоверным повышением уровня лептина в сыворотке крови. Уровень адипонектина взаимосвязан со значениями оценки тяжести болезни врачом по шкале ВАШ. Различий между показателями СОЭ и СРБ не найдено. При анализе корреляций выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между показателями СРБ и значениями симптомов поражения коленных суставов, что можно объяснить измененным синтезом IL-6 и соответственно уровнем СРБ в связи с сопутствующим жировым гепатозом у данной группы пациентов. Можно заключить, что ожирение и метаболические нарушения в печени могут влиять на прогрессию, клиническую выраженность ОА коленных суставов, а также на лабораторную активность, что, в свою очередь, взаимосвязано с клиническими проявлениями болезни.

При сравнительном анализе уровня изучаемых цитокинов в сыворотке крови в группах пациентов с ОА и МС и больных ОА без МС статистически-значимых различий не найдено. Учитывая литературные данные о роли адипокинов в патофизиологии ОА, мы показали, что пациенты с ОА и МС имеют более высокие уровни лептина и более низкие значения адипонектина в сыворотке крови, но достоверных различий не найдено. Данная тенденция подтверждается результатами проведенных ранее исследований T. Poonpet и соавт. [143], где показано, что больные ОА характеризуются высоким уровнем лептина, висфатина и резистина в сыворотке крови, в то время как уровень адипонектина снижен, что косвенно может указывать на двойственность участия этого адипокина в патогенезе данного коморбидного варианта (ОА и МС). При анализе корреляций достоверных взаимосвязей не найдено. Было обнаружено повышение уровня СРБ, что не противоречит результатам исследования J.C. Chambers с соавт. [152], в котором показано повышение уровня СРБ у больных с ожирением и резистентностью к инсулину. Больные ОА и сопутствующим МС отличались более высоким уровнем СРБ от больных изолированным ОА, без статистически значимых различий. Достоверных корреляционных взаимосвязей также не получено.

При оценке распределения провоспалительных медиаторов в исследуемых группах пациентов с сопутствующим СД2 и в его отсутствии найдены достоверные различия между уровнями IL-6, IL-18 и NO в сыворотке крови. Пациенты 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 достоверная 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 [30]. 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 (SF-36 PH – r = –0,2757, p = 0,0479), а также с жизненной (SF-VT – r = –0,3304, p = 0,0168) и социальной активностью (SF-SF – r = –0,2782, p = 0.0458) пациентов. Полученные данные можно объяснить ведущей ролью данного цитокина в механизмах воспаления при ОА [30], а его влияние на КЖ и социальную активность пациентов 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), копинг-стратегиями преодоления боли (CSQ – r = –0,4100, p = 0,0025) 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) и КЖ при ОА тазобедренных суставов с уровнем NO (HOOS QoL – r = 0,4404, p = 0,0116), показывает, что данная локализация ОА требует дальнейшего, более детального, изучения.

При сравнительном анализе уровней адипокинов показано достоверное повышение лептина при ОА и СД2, что обусловлено преобладающим участием данного адипокина в процессах патогенеза липидного и углеводного обменов [147, 148]. Для адипонектина нами выявлена тенденция к обратному соотношению: больные ОА и СД2 характеризуются более

низким его уровнем, определенными возможными протективными свойствами данного адипокина, что также описано в литературе [32, 143].

Установлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь между показателями болевого синдрома, общего самочувствия, психоэмоциональной сферы, симптомами ОА коленных суставов и значениями лептина в сыворотке крови у больных ОА и СД2. Также показано, что пациенты с сопутствующим СД2) и высоким уровнем лептина лучше адаптированы к заболеваниям, что отражает показатель опросника CSQ – способность выстраивать копинг-стратегии преодоления боли. Таким образом, высокое содержание лептина в сыворотке крови ассоциировано с ухудшением клинического течения ОА, но может положительно влиять на поведенческие стратегии больных с сопутствующим СД2.

Достоверные различия между показателями СОЭ и СРБ не выявлены, что может косвенно отражать незначительную роль указанных маркеров при диагностике воспаления у данной категории пациентов.

Наличие хронической боли у таких больных способствует развитию и прогрессии нарушений психического здоровья. Нами определена ассоциация СРБ с выраженностью боли в коленных суставах, общесоматическим статусом пациента, значениями ролевого эмоционального поведения. Повышенное содержание данного маркера сопряжено с текущим воспалением при ОА и определяет найденную достоверную взаимосвязь с клиническим течением ОА в сочетании с СД2.

Также в группе пациентов с поражением тазобедренных суставов выявлена отрицательная связь между повышением СРБ и показателем боли по опроснику HOOS. Эти данные согласуются с нашими результатами об отрицательной связи боли в тазобедренных суставах с IL-6 в сыворотке крови, что можно в последующем рассматривать как особенности патогенеза

для данной локализации ОА. Различными методами клинической оценки, не связанными между собой, мы показали наличие четкой зависимости наличия высокой боли в тазобедренных суставах от уровня IL-6 в сыворотке крови. Можно предположить участие СРБ в прогрессии боли и ухудшении параметров КЖ у пациентов с ОА и сопутствующим СД2.

При оценке подгрупп, разделенных в зависимости от степени компенсации СД2, достоверных различий по показателям изучаемых провоспалительных медиаторов (цитокины, NO, адипокины, СРБ и СОЭ) не найдено. Показана прямая достоверная ассоциация между IL-10, NO, СОЭ и клиническими параметрами в подгруппе пациентов с ОА и контролируемым течением СД2. Так, нами продемонстрировано провоспалительное участие в патогенезе ОА кисти IL-6 и IL-10 (r = 0,5822, p = 0,0142 и r = –0,5129, p = 0,0352 соответственно), найдена связь повышенной концентрации NO с ухудшением общего здоровья пациента при компенсированном СД2 и ОА (r = –0,5394, p = 0,0254). Однако выявлено, что IL-1 и IL-6 не показали участия в механизмах развития болевых ощущений в тазобедренных суставах. Боль при данной локализации ОА может быть результатом ортопедических нарушений, а не следствием текущего воспаления. В настоящем исследовании показано, что IL-18 может быть протективно связан с клинической выраженностью ОА коленных суставов. Скорость оседания эритроцитов и значения ролевого физического поведения (SF-RP) у пациентов с ОА и контролируемым течением СД2 также достоверно взаимосвязаны (r = –0,5007, p = 0,0406). Можно сделать вывод, что данные особенности клинического течения ОА у больных с компенсацией СД2 зависят от степени выраженности воспаления и фиксируются в настоящем исследовании показателем СОЭ.

Положительная корреляция также выявлена в подгруппе больных ОА в сочетании с неконтролируемым СД2 между IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, лептином, СОЭ, СРБ и показателями, определяющими тяжесть течения ОА. В литературе описана взаимосвязь состояния психоэмоциональной сферы с уровнем НвА1с [24], а также со снижением показателей депрессии и улучшением общего самочувствия у пациентов с достигнутыми целевыми показателями НвА1с, после проведенной медикаментозной [122] и немедикаментозной коррекции СД2 [123]. Статистически значимая негативная ассоциация NO с параметрами ролевого эмоционального поведения больных ОА определена у пациентов с некомпенсированным СД2 (r = 0,4251, p = 0,0432), что может объясняться его неоднозначным участием в патофизиологии в выделенной подгруппе пациентов ОА при развивающихся на его фоне физических и психологических нарушений.

Интенсивность болевых ощущений может иметь отрицательную ассоциацию с уровнем СРБ у данной группы больных, что предполагает применение нескольких опросников и шкал для более точного выявления показателей боли. Пациенты с ОА в сочетании с некомпенсированным СД2 должны быть более детально диагностированы на предмет сопутствующих осложнений и других проявлений СД2.

Известно, что в иммунопатогенезе развития СД2 уровень IL-6 является одним из ключевых факторов, и прогрессия метаболических нарушений связана с повышенным сывороточным уровнем данного цитокина [152, 153, 199]. Доказано, что такой провоспалительный медиатор, как IL-18, синтез которого опосредуется через индукцию сигнальных путей IL-1, вовлечен в патогенез СД2, способствуя развитию гипергликемии и воспалительных реакций [200]. Повышенная продукция адипонектина также показана при метаболических нарушениях, в том числе и при СД2 [160, 161]. Таким

образом, полученные нами результаты исследований не только доказывают участие данных цитокинов в патогенезе ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2, но и позволяют говорить о возможном диагностическом и прогностическом их значении. В обеих группах отмечено также повышение показателей системного воспаления, таких как СОЭ и СРБ, что не противоречит литературным данным [156], не различающимся в зависимости от степени гликемии.

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 биомаркеров у больных ОА в сочетании с коморбидной патологией подтверждена нашим исследованием, показавшим чувствительность данных методов и индивидуализацию подходов диагностики и последующего лечения данной категории пациентов.

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 и психического компонентов здоровья, социального функционирования, возрастает уровень тревожности и депрессивных расстройств.

Установленные в исследовании взаимосвязи клинических и лабораторных показателей могут стать основой для разработки программ комплексной реабилитации пациентов с наиболее часто встречаемой на практике коморбидной патологией – ОА и СД2.

ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет 2-го типа вносит наиболее выраженный вклад в особенности течения и прогрессирования ОА, формирование психологических особенностей. Сочетание ОА с СД2 определяется как субтип, требующий индивидуализации терапии вследствие значимого влияния коморбидного состояния.
2. В группе больных с контролируемым течением СД2 выявлена взаимосвязь уровня СОЭ с ролевым функционированием, обусловленным физическим состоянием, в то время как у пациентов с неконтролируемым течением СД2 провоспалительные медиаторы (IL-6, IL-10, IL-18, NO), уровень лептина и показатели системного воспаления (СОЭ и СРБ) связаны с формированием клинически неблагоприятного ОА. Больные с неконтролируемым течением СД2 имеют низкие показатели ролевого эмоционального поведения по сравнению с группой больных с контролируемым течением СД2.
3. Пациенты 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 качества жизни и психоэмоциональной сферы.
4. Формирование прогрессирующих клинических форм течения ОА, коморбидного по ожирению, СД2, МС ассоциировано с синтезом провоспалительных медиаторов IL-6, IL-18, NO и лептина, их системным влиянием на развитие сопутствующей патологии.

5. Иммунологические показатели IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, NO, лептин, адипонектин и СРБ взаимосвязаны с клиническими параметрами тяжести

течения ОА (оказывают влияние на функциональный и психосоматический статус) в сочетании с ожирением, МС и СД2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления больных ОА с риском быстрого прогрессирования и тяжелым клиническим течением заболевания необходимо учитывать сопутствующую эндокринную патологию, такую как ожирение, МС и СД2 типа.

2. Анализ содержания в сыворотке крови IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, NO, адипонектина, лептина, исследование уровня СОЭ, СРБ в совокупности с данными опросников дает возможность выявлять лиц с клинически неблагоприятным течением ОА.

3. При наличии СД2-типа у больных ОА необходимо учитывать степень компенсации углеводных нарушений, так как пациенты с уровнем HbA1C $\geq$ 7,5 % имеют более выраженные функциональные, психологические и иммунологические нарушения.

4. Схема диагностики и лечения больных ОА в сочетании с ожирением, МС и СД2-типа, должна включать использование валидизированных опросников и шкал, таких как ВАШ, KOOS, HOOS, WOMAC, SF-36, PHQ-9, CSQ.

5. Определение уровня IL-1b, Il-6, Il-10, лептина, NO в сыворотке крови у больных с метаболическими нарушениями и ОА позволит формировать индивидуализированный план лечебно-профилактических мероприятий и выбор терапии с учетом коморбидного состояния.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Johnson, V.L.** The epidemiology of osteoarthritis / V.L. Johnson, D.J. Hunter // Best Pract. & Res. Clin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 5–15.

2. **Kadam, U.T.** Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Wales / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Croft // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P. 408–414.

3. **Van Dijk, G.M.** Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee / Van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F. et al. // BMC Musculoskel Dis. – 2008. – Vol. 9. – P. 95.

4. **Caporali, R.** Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists / R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini et al. // Sem. Arthr. Rheum. – 2005. – Vol. 35, Issue 1, Suppl 1. – P. 31–37.

5. **Gabriel, Sh.E.** Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases / Sh.E. Gabriel, K. Michaud // J. Arthr. Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 229.

6. **Hochberg, M.C.** Mortality in osteoarthritis / M.C. Hochberg // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, N 5, Suppl. 51. – P. 120–124.

7. **Monson, R.R.** Mortality among arthritics / R.R. Monson, A.P. Hall. // J. Chron. Dis. – 1976. – Vol. 29. – P. 459–467.

8. **Pickard, S.** Osteoarthritis: A Comorbid Marker for Longer Life? / S. Pickard, T.A. Lee, B. Bartle, K. Weiss. // Ann. Epidemiol. – 2007. – Vol.17. –N 5. – P.380–384.

9. **Fernandes, G.S.** Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes / G.S. Fernandes, A.M. Valdes // Europ. J. clin. Invest. – 2015. – Vol. 45, N 4. – P. 405–414.

10. **Li, H.** Vascular pathology in osteoarthritis / H. Li et al. // Orthoped. J. China. – 2010. – Vol. 1. – P. 018.

11. **Наумов, А.В.** Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии / А.В. Наумов, А.Л. Вертикин, Л.И. Алексеева и др. // Профилакт. мед. – 2010. – № 3. – С. 35–41.

12. **Насонова, В.А.** Остеоартроз – проблема полиморбидности / В.А. Насонова // Cons. Med. – 2009. – Vol. 1. – P. 5–8.

13. **Wieland, H.A.** Osteoarthritis – an untreatable disease? / H.A. Wieland et al. // Nat. Rev. Drug Discov. – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 331–344.

14. **Shin, D.** Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey / D. Shin // J. Clin. Endocrinol. & Metab. – 2014. – Vol. 99, N 9. – P. 3177–3183.

15. **Zhuo, Q.** Metabolic syndrome meets osteoarthritis / Q. Zhuo et al. // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8, N 12. – P. 729–737.

16. **Красивина, И.Г.** Влияние сахарного диабета 2-го типа на проявления гонартроза. / И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова, А.С. Носкова // Сах. диабет. – 2007. – Т. 3. – С. 24–26.

17. **Лаврухина, А.А.** Особенности поражения коленных суставов при сахарном диабете: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.А. Лаврухина. – Ярославль, 2004. – С. 25.

18. **Leaverton, P.E.** Does diabetes hide osteoarthritis pain? / P.E. Leaverton, J. Peregoy, L. Fahlman et al. / Med. Hypotheses. – 2012. – Vol. 78, N 4. – P. 4714.

19. **Fu, Y.** Obesity, Osteoarthritis and Aging: The Biomechanical Links / Y. Fu, T.M. Griffin // Mechanobiology of Obesity and Related Diseases. – Springer International Publishing, 2015. – P. 181–201.

20. **Pottie, P.** Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! / P. Pottie et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, N 11. – P. 1403–1405.

21. **Clockaerts, S.** The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review / S. Clockaerts, Y.M. Bastiaansen-Jenniskens, J. Runhaar et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2010. – Vol. 18. – P. 876–882.

22. **Barendse, S.** The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review / S. Barendse et al. // Diabet. med. – 2012. – Vol. 29, N 3. – P. 293–302.

23. **Ali, S.** The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review / S. Ali, M. Stone, T.C. Skinner et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2010. – Vol. 26. – P. 75–89.

24. **Шишкова, Ю.А.** Гликемический контроль, качество жизни и психологические характеристики больных сахарным диабетом 1-го типа / Ю.А. Шишкова, О.Г. Мотовилин, Е.В. Суркова, А.Ю. Майоров // Сах. диабет. – 2013. – № 4. – С. 58–65.

25. **Shah, K.M.** Shoulder limited joint mobility in people with diabetes mellitus / K.M. Shah et al. // Clin. Biomechanics. – 2015. – Vol. 30, N 3. – P. 308–313.

26. **Лаврухина, А.А.** Метаболический синдром и периартикулярное поражение при гонартрозе / А.А. Лаврухина, И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова // Актуальные вопросы клинической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С. 181–185.

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

28. **Sellam, J.** The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis / J. Sellam, F. Berenbaum // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol. 6, N 11. – P. 625–635.

29. **Nakamura, H.** T-cell mediated inflammatory pathway in osteoarthritis / H. Nakamura, S. Yoshino, T. Kato et al. // Osteoarthr. Cartil. – 1999. – Vol. 7, N 4. – P. 401–402.

30. **Kapoor, M.** Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse et al. // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011 – Vol. 7, N 1. – P. 33–42.

31. **Stannus, O.** Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults / O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2010. – Vol. 18, N 11. – P. 1441–1447.

32. **Conde, J.** Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes / J. Conde, R. Gomez, G. Bianco et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 551–559.

33. **Kang, E.H.** Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage / E.H. Kang, Y.J. Lee, T.K. Kim et al. // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol. 12. – P. 231.

34. **Zhang, Z.** Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization / Z. Zhang, X. Xing, G. Hensley et al. // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P. 1993–2003.

35. **Puenpatom, R.A.** Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data / R.A. Puenpatom, T.W. Victor // Postgrad Med. – 2009. – Vol. 121, N 6. – P. 9–20.

36. **Ene, R.** Synovial inflammation in patients with different stages of knee osteoarthritis / R. Ene et al. // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2015. – Vol. 56, N 1. – P. 169.

37. **Loeser, R.F.** Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: Potential role in osteoarthritis / R.F. Loeser, R.R. Yammani, C.S. Carlson et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, N 8. – P. 2376–2385.

38. **Berenbaum F.** Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. / F. Berenbaum // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 1354–1356.

39. **Guccione, A.A.** The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study / A.A. Guccione, D.T. Felson, J.J. Anderson et al. // Am. J. Public. Health. – 1994. – Vol. 84. – P. 351–358.

40. **Фоломеева, О.М.** Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес // Науч.-практ. ревматол. – 2008. – №. 4.

41. **Rebecca, J.F.** Osteoarthritis / J.F. Rebecca // Encyclopedia of Medicine. – 2007. – P. 42–46.

42. **Mendel, O.I.** Osteoarthritis and cardiovascular diseases in elderly patients: clinical and pathogenetic interrelationship / O.I. Mendel et al. // Advances Gerontol. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 304–313.

43. **Dodani, S.** Syndrome X and family practitioners / S. Dodani, R. Qureshi, B.S. Ali // JPMA. – 1999. – Vol. 7. – P. 177–180.

44. **Duckworth, W.C.** Hyperglycaemia and cardiovascular disease / W.C. Duckworth // Curr. Atheroscler. Rep. – 2001. – Vol. 5. – P. 383–391.

45. **Ginter, E.** Adult obesity at the beginning of the 21st century: epidemiology, pathophysiology and health risk / E. Ginter, V. Simko // Bratislav. lekárske listy. – 2007. – Vol. 109, N 5. – P. 224–230.

46. **Formiguera, X.** Obesity: epidemiology and clinical aspects / X. Formiguera, A. Cantón // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18, N 6. – P. 1125–1146.

47. **Wang, Y.** Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study / Y. Wang, J.A. Simpson, A.E. Wluka et al. // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 31.

48. **Reijman, M.** Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. Rotterdam Study / M. Reijman, H.A. Pols, A.P. Bergink et al. //. Ann. Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 158–162.

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

50. **Ambrose, K.R.** Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when / K.R. Ambrose, Y.M. Golightly // Best Practice & Res. Clin. Rheumatol. – 2015. – Vol. 29, N 1. – P. 120–130.

51. **Ford, E.S.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz //JAMA. – 2002. – Vol. 287, N 3. – P. 356–359.

52. **Al-Lawati, J.A.** Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults / J.A. Al-Lawati et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, N 6. – P. 1781–1785.

53. **Chen, C.H.** Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese / C.H. Chen et al. // Am. J. Hypertension. – 2000. – Vol. 13, N 7. – P. 846–853.

54. **Pereira, R.M.R.** Metabolic syndrome in rheumatological diseases / R.M.R. Pereira, J.F. de Carvalho, E. Bonfá // Autoimmun. Rev. – 2009. – Vol. 8, N 5. – P. 415–419.

55. **Inoue, R.** Medical problems and risk factors of metabolic syndrome among radiographic knee osteoarthritis patients in the Japanese general population / R. Inoue, Y. Ishibashi, E. Tsuda et al. // J. Orthop. Sci. – 2011. – Vol. 16, N 6. – P. 704–709.

56. **Han, C.D.** Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) / C.D. Han et al. // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13, N 1. – P. 603.

57. **Yoshimura, N.** Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study / N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka et al. // J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 38. – P. 921–930.

58. **Yoshimura, N.** 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 / N. Yoshimura et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2012. – Vol. 20, N 11. – P. 1217–1226.

59. **Velasquez, M.T.** Osteoarthritis: Another component of metabolic syndrome? / M.T. Velasquez, J.D. Katz // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2010. – Vol. 8, N 4. – P. 295–305.

60. **Alberti, K.G.** The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.

61. **Liu, L.** Global variability in diabetes mellitus and its association with body weight and primary healthcare support in 49 low-and middle-income developing countries / L. Liu, X. Yin, S. Morrissey // Diabetic Med. – 2012. – Vol. 29, N 8. – P. 995–1002.

62. **Bays, H.E.** Prevalence of self-reported diagnosis of diabetes mellitus and associated risk factors in a national survey in the US population: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes) / H.E. Bays et al. // BMC Public Health. – 2007. – Vol. 7. N 1. – P. 277.

63. **Piva, S.R.** Links Between Osteoarthritis and Diabetes: Implications for Management from a Physical Activity Perspective / S.R. Piva et al. // Clin. Geriatr. Med. – 2015. – Vol. 31, N 1 – C. 67–87.

64. **Laiguillon, M.C.** Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis / M.C. Laiguillon et al. // Osteoarthr.Cartil. – 2015. – Vol. 23, N 9. – P. 1513–1522.

65. **Magnusson, K.** Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis – data from a population-based study. / K. Magnusson, K.B. Hagen, N. Osteras et al. // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2015. – Vol. 67. P. 187–195.

66. **Nieves-Plaza, M.** Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico / M. Nieves-Plaza et al. // J. Clin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 19, N 1.

67. **Asfandiyarova, N.S.** Osteoarthrosis in patients with type 2 diabetes mellitus / N.S. Asfandiyarova et al. // Ter. Arkh. – 2012. – Vol. 85, N 5. – P. 44–47.

68. **Louati, K.** Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis / K. Louati et al. / RMD Open. – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. e000077.

69. **Davies-Tuck, M.L.** Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes / M.L. Davies-Tuck et al. // Maturitas. – 2012. – Vol. 72, N 4. – P. 373–378.

70. **Salat, P.** Imaging in Osteoarthritis / P. Salat, D. Salonen, A.N. Veljkovic // Osteoarthritis. – Springer International Publishing, 2015. – P. 131–154.

71. **Conaghan, P.G.** Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group / P.G. Conaghan et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2011. – Vol. 19, N 5. – P. 606–610.

72. **Neogi, T.** The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis / T. Neogi // Osteoarthr. Cartil. – 2013. – Vol. 21, N 9. – P. 1145–1153.

73. **Kellgren, J.H.** Radiological assessment of osteo-arthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol. 16, N 4. – P. 494.

74. **Finan, P.H.** Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization / P.H. Finan et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2013. – Vol. 65, N 2. – P. 363–372.

75. **Okifuji, A.** The association between chronic pain and obesity / A. Okifuji, B.D. Hare // J. Pain Res. – 2015. – Vol. 8. – P. 399.

76. **Coaccioli, S.** Chronic pain in the obese: a quali-quantitative observational study / S. Coaccioli et al. // Recenti progressi in medicina. – 2014. – Vol. 105, N 4. – P. 151–154.

77. **Choi, K.W.** The relationship between pain and eating among overweight and obese individuals with osteoarthritis: An ecological momentary study / K.W. Choi et al. // Pain Res. Manag. – 2014. – Vol. 19, N 6. – P. e159–e163.

78. **Mickle, K.J.** Obese older adults suffer foot pain and foot-related functional limitation / K.J. Mickle, J.R. Steele // Gait & Posture. – 2015. – Vol. 42, N 4. – P. 444–447.

79. **Batsis, J.A.** Normal Weight with Central Obesity, Physical Activity, and Functional Decline: Data from the Osteoarthritis Initiative / J.A. Batsis et al. // J. Am. Geriatrics Soc. – 2015. – Vol. 63, N 8. – P. 1552–1560.

80. **Stone, A.A.** Obesity and pain are associated in the United States / A.A. Stone, J.E. Broderick // Obesity. – 2012. – Vol. 20, N 7. – P. 1491–1495.

81. **Batsis, J.A.** Impact of obesity on disability, function, and physical activity: data from the Osteoarthritis Initiative / J.A. Batsis et al. // Scand. J. Rheumatol. – 2015. – – Vol. 44, N 6. – P. 495–502.

82. **Dario, A.B.** The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies / A.B. Dario et al. // Spine J. – 2015. – Vol. 15, N 5. – P. 1106–1117.

83. **Lementowski, P.W.** Obesity and osteoarthritis / P.W. Lementowski, S.B. Zelicof // Am. J. Orthoped.-Belle Mead. – 2008. – Vol. 37, N 3. – P. 148.

84. **Silverwood, V.** Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis / V. Silverwood et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2015. – Vol. 23, N 4. – P. 507–515.

85. **Hart, D.J.** Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study / D.J. Hart, D.V. Doyle, T.D. Spector // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22, N 11. – P. 18–23.

86. **Gomes-Neto, M.** Comparative study of functional capacity and quality of life among obese and non-obese elderly people with knee osteoarthritis / M. Gomes-Neto et al. // Rev. Bras. Reumatol. – 2015. – Vol. 56, N 2. – P. 126–130.

87. **Bliddal, H.** The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy / H. Bliddal, R. Christensen // Obesity Rev. – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. 323–331.

88. **McAlindon, T.E.** OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2014. – Vol. 22, N 3. – P. 363–388.

89. **Conaghan, P.G.** Guidelines: Care and management of osteoarthritis in adults: Summary of NICE guidance / P.G. Conaghan, J. Dickson, R.L. Grant // BMJ: Brit. Med. J. – 2008. – Vol. 336, N 7642. – P. 502.

90. **Garver, M.J.** Integrating lifestyle approaches into osteoarthritis care / M.J. Garver, B.C. Focht, S.J. Taylor // J. Multidiscip. Health. – 2015. – Vol. 8. – P. 409.

91. **Rodriguez-Merchan, E.C.** Review article: Outcome of total knee arthroplasty in obese patients / E.C. Rodriguez-Merchan // J. Orthopaed. Surg – 2015. – Vol. 23, N 1.

92. **Schipper, O.N.** Effect of Obesity on Total Ankle Arthroplasty Outcomes / O.N. Schipper et al. // Foot & Ankle Int. – 2015. – P. 1071100715604392.

93. **Bouchard, D.R.** Metabolically healthy obese women and functional capacity / D.R. Bouchard et al. // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 225–229.

94. **Abourazzak, F.** Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? / F. Abourazzak et al. // Curr. Rheumatol. Rev. – 2015. – Vol. 11, N 1. – P. 8–14.

95. **Marshall, M.** Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and 3-years / M. Marshall et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2013. – Vol. 21, N 11. – P. 1674–1684.

96. **Mirtz, T.A.** Is obesity a risk factor for low back pain? An example of using the evidence to answer a clinical question / T.A. Mirtz, L. Greene // Chiropr Osteopat. – 2005. – Vol. 13, N 1. – P. 2.

97. **Amusat, N.** Diabetes that impacts on routine activities predicts slower recovery after total knee arthroplasty: an observational study / N. Amusat et al. // J. Physiotherapy. – 2014. – Vol. 60, N 4. – P. 217–223.

98. **Rajamäki, T.J.** Diabetes is associated with persistent pain after hip and knee replacement / T.J. Rajamäki et al. // Acta Orthopaedica. – 2015. – Vol. 86, N 4. – P. 1–8.

99. **Singh, J.A.** Diabetes: a risk factor for poor functional outcome after total knee arthroplasty / J.A. Singh, D.G. Lewallen // PloS One. – 2013. – Vol.8, N 11. – P. e79991.

100. **Martinez-Huedo, M.A.** Trends 2001 to 2008 in incidence and immediate postoperative outcomes for major joint replacement among Spanish adults suffering diabetes / M.A. Martinez-Huedo et al. // Europ. J. Orthopaedic Surg. & Traumatol. – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 53–59.

101. **Александер, Ф.** Психосоматическая медицина / Ф. Александер. – М.: Геррус, 2000. – Т. 210.

102. **Lütze, U.** The impact of arthritis on daily life with the patient perspective in focus / U. Lütze, B. Archenholtz // Scand. J. Caring Sci. – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 64–70.

103. **Фофанова, Ю.С.** Депрессивные расстройства у больных ревматоидным артритом/ Ю.С. Фофанова и др. // Науч.-практ. ревматол. – 2009. – №. 4.

104. **Rose, G.** Why do patients with rheumatoid arthritis use complementary therapies? / G. Rose // Musculoskeletal Care. – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 101–115.

105. **Katon, W.J.** Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness / W.J. Katon // Dialogues Clin. Neuroscie. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 7.

106. **Yirmiya, R.** Illness, cytokines, and depression / R. Yirmiya et al. // Ann. N. Y. Academy Sci. – 2000. – Vol. 917, N 1. – P. 478–487.

107. **Hanly, J.G.** Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / J.G. Hanly et al. // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32, N 8. – P. 1459–1466.

108. **Ranjbar, E.** Depression and exercise: A clinical review and management guideline / E. Ranjbar et al. // Asian J. Sports Med. – 2015. – Vol. 6, N 2.

109. **Kearns, B.** Association between body mass index and health-related quality of life, and the impact of self-reported long-term conditions–cross-sectional study from the south Yorkshire cohort dataset / B. Kearns et al. // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13, N 1. – P. 1009.

110. **Murillo, Y.A.** Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects. Experience from a General Hospital in Mexico / Y.A. Murillo et al. // Reumatol. Clín. (English Ed.). – 2015. – Vol. 11, N 2. – P. 68–72.

111. **Ware, J.E.** The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Medical Care. – 1992. – Vol. 30, N 6. – P. 473–483.

112. **Perruccio, A.V.** Cross-Sectional Contrast Between Individuals With Foot/Ankle vs Knee Osteoarthritis for Obesity and Low Education on Health-Related Quality of Life / A.V. Perruccio et al. // Foot & Ankle Int. – 2016.– Vol. 36, N 1. – P. 24–32.

113. **Boyd, J.H.** A psychodynamic approach to screening for the metabolic syndrome / J.H. Boyd // J. Am. Academy Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry. – 2005. – Vol. 33, N 4. – P. 671–682.

114. **Ghosh, A.** A study on cognitive decline with respect to metabolic syndrome and inflammation in elderly Indians / A. Ghosh et al. // Neurology India. – 2015. – Vol. 63, N 4. – P. 537.

115. **Siervo, M.** Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis / M. Siervo et al. // J. Alzheimers Dis. – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 151–161.

116. **Del Brutto, O.H.** Metabolic syndrome correlates poorly with cognitive performance in stroke-free community-dwelling older adults: a population-based, cross-sectional study in rural Ecuador / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, M. Zambrano // Aging Clin. Exp. Res. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 321–325.

117. **Mathers, C.D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // Plos Med. – 2006. – Vol. 3, N 11. – P. e442.

118. **Tabák, A.G.** Depression and type 2 diabetes: a causal association? / A.G. Tabák et al. // Lancet Diabetes & Endocrinol. – 2014. – Vol. 2, N 3. – P. 236–245.

119. **Berge, L.I.** Comorbidity between Type 2 Diabetes and Depression in the Adult Population: Directions of the Association and Its Possible Pathophysiological Mechanisms / L.I. Berge, T. Riise // Int. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 2015.

120. **Климова, К.Д.** Особенности течения суставного синдрома при остеоартрозе у больных сахарным диабетом 2-го типа: автореф. дис. … канд. мед. наук / Климова Ксения Дмитриевна. – Н. Новогород, 2007. – Р. 25.

121. **Group** Health Cooperative. Adult and adolescent depression: screening, diagnosis, and treatment guideline. – Seattle, WA: Group Health Cooperative, 2013.

122. **Katon, W.J.** Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses / W.J. Katon et al. // New England J. Med. – 2010. – Vol. 363, N 27. – P. 2611–2620.

123. **Sukala, W.R.** Exercise training in high-risk ethnic populations with type 2 diabetes: a systematic review of clinical trials / W.R. Sukala, R. Page, B.S. Cheema // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2012. – Vol. 97, N 2. – P. 206–216.

124. **Kojima, M.** Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis / M. Kojima et al. // Arthritis Care & Res. – 2009. – Vol. 61, N 8. – P. 1018–1024.

125. **Saito, I.** Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees / I. Saito, T. Koshino, K. Nakashima et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2002. – Vol. 10, N 2. – P. 156–162.

126. **Hayashi, D.** Imaging of synovitis in osteoarthritis: current status and outlook. / D. Hayashi, F.W. Roemer, A. Katur et al. // Semin Arthritis Rheum. – 2011. – N 2.

127. **Baker, K.** Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. / K. Baker, A. Grainger, J. Niu et al. // Ann. Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, N 10. – P. 1779–1783.

128. **Scanzello, C.R.** Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to

symptoms / C.R. Scanzello, B. McKeon, B.H. Swaim et al. // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63. – P. 391–400.

129. **Roman-Blas, J.A.** Modulation of TGF-β signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes / J.A. Roman-Blas, D.G. Stokes, S.A. Jimenez // Osteoarthr. Cartil. – 2007. – Vol. 15, N 12. – P. 1367–1377.

130. **Vangsness, Jr C.T.** Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis / Jr C.T. Vangsness et al. // Bull. NYU Hosp. Jt Dis. – 2011. – Vol. 69, N 2. – P. 122–127.

131. **Wang, X.** Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2015. – Vol. 23, N 1. – P. 22–30.

132. **Yammani, R.R.** Increase in production of matrix metalloproteinase 13 by human articular chondrocytes due to stimulation with S100A4: Role of the receptor for advanced glycation end products / R.R. Yammani et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 54, N 9. – P. 2901–2911.

133. **Nah, S.S.** Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1,-3, and-13, and TNF-α in human osteoarthritic chondrocytes / S.S. Nah et al. // FEBS Letters. – 2007. – Vol. 581, N 9. – P. 1928–1932.

134. **Nah S.S.** Effects of advanced glycation end products on the expression of COX-2, PGE2 and NO in human osteoarthritic chondrocytes / S.S. Nah et al. // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47, N 4. – P. 425–431.

135. **Hotamisligil, G.S.** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259, N 5091. – P. 87–91.

136. **Uysal, K.T.** Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function / K.T. Uysal et al. // Nature. – 1997. – Vol. 389, N 6651. – P. 610–614.

137. **Lumeng, C.N.** Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / C.N. Lumeng, J.L. Bodzin, A.R. Saltiel // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 1. – P. 175–184

138. **Lumeng, C.N.** Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity / C.N. Lumeng, J.L. Bodzin, A.R. Saltiel // Diabetes. – 2010. – Vol. 59, N 7. – P. 1648–1656.

139. **Zuniga, L.A.** IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity / L.A. Zuniga et al. // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185, N 11. – P. 6947–1659.

140. **Wentworth, J.M.** Adipose Tissue Inflammation in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes / J.M. Wentworth et al. // Curr. Diabetes Rep. – 2015. – Vol. 15, N 11. – P. 1–11.

141. **Rasheed, Z.** Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kB in human osteoarthritis chondrocytes / Z. Rasheed, N. Akhtar, T.M. Haqqi // Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50, N 5. – P. 838–851

142. **Iannone, F.** Obesity and inflammation-targets for OA therapy / F. Iannone, G. Lapadula // Curr. Drug Targets. – 2010. – Vol. 11, N 5. – P. 586–598.

143. **Poonpet, T.** Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? / T. Poonpet, S. Honsawek // World J. Orthop. – 2014. – Vol. 5, N 3. – P. 319.

144. **Kluzek, S.** Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury / S. Kluzek, N.K. Arden, J. Newton //Biomarkers. – 2015. – Vol. 20, N 8. – P. 519–525.

145. **Zhang, P.** Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients / P. Zhang et al. // PloS One. – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. e0123224.

146. **Griffin, T.M.** Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice / T.M. Griffin, B. Fermor, J.L Huebner et al. // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol. 12. – P. 130.

147. **Vuolteenaho, K.** Leptin–A link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment / K. Vuolteenaho, A. Koskinen, E. Moilanen // Basic & Clinical Pharmacol. & Toxicol. – 2014. – Vol. 114, N 1. – P. 103–108.

148. **Scotece, M.** Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes / M. Scotece, A. Mobasheri // Life Sci. – 2015. – Vol.140. – P. 175–178.

149. **Berenbaum, F.** Osteoarthritis, inflammation and obesity / F. Berenbaum, F. Eymard, X. Houard // Curr. opinion Rheumatol. – 2013. – Vol. 25, N 1. – P. 114–118.

150. **Romeo, G.R.** Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation–mechanisms and therapeutic targets / G.R. Romeo, J. Lee, S.E. Shoelson // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2012. – Vol. 32, N 8. – P. 1771–1776.

151. **Fernández-Real, J.M.** Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernández-Real, W. Ricart // Endocrine Rev. – 2003. – Vol. 24, N 3. – P. 278–301.

152. **Chambers, J.C.** C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites / J.C. Chambers et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 2. – P. 145–150.

153. **Yamauchi, T.** Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine / T. Yamauchi et al. // Curr. Drug Targets. – 2003. – Vol. 3, N 4. – P. 243–253.

154. **Okamoto, Y.** Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome / Y. Okamoto et al. // Clin. Sci. – 2006. – Vol. 110. – P. 267–278.

155. **Ferreira-Hermosillo, A.** Inflammatory Cytokine Profile Associated with Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1 Diabetes / A. Ferreira-Hermosillo et al. // J. Diabetes Res. – 2015. – Vol. 2015.

156. **Engström, G.** C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study / G. Engström et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2009. – Vol. 17, N 2. – P. 168–173.

157. **Korochina, I.E.** Metabolic syndrome and a course of osteoarthrosis / I.E. Korochina, G.G. Bagirova // Ter. Arkh. – 2006. – Vol. 79, N 10. – P. 13–20.

158. **Esposito, K.** Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans role of oxidative stress / K. Esposito et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106, N 16. – P. 2067–2072.

159. **Ling, P.R.** Hyperglycemia induced by glucose infusion causes hepatic oxidative stress and systemic inflammation, but not STAT3 or MAP kinase activation in liver in rats / P.R. Ling et al. // Metabolism. – 2003. – Vol. 52, N 7. – P. 868–874.

160. **Cardellini, M.** Plasma interleukin-6 levels are increased in subjects with impaired glucose tolerance but not in those with impaired fasting glucose in a cohort of Italian Caucasians / M. Cardellini et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2007. – Vol. 23, N 2. – P. 141–145.

161. **Müller, S.** Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-α or its receptors / S. Müller et al. // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45, N 6. – P. 805–812.

162. **Журавлева, Л.В.** Влияние сахарного диабета 2-го типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их цитокинами /

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник // Науч. ведомости Белогород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Формация. – 2015. – Т 30, № 10. – С. 207.

163. **Steenvoorden, M.** Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes / M. Steenvoorden et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 54 , N 1. – P. 253–263.

164. **Anderson, S.A.** Why is osteoarthritis an age-related disease? / S.A. Anderson, R.F. Loeser // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 24. – P. 15–26.

165. **Loeser, R.F.** Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis / R.F. Loeser // Clin. Geriatr. Med. – 2010. – Vol. 26. – P. 371–386.

166. **Verzijl, N.** Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis / N. Verzijl et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2002. – Vol. 46, N1. – P. 114–123.

167. **DeGroot, J.** Accumulation of advanced glycation endproducts reduces chondrocyte-mediated extracellular matrix turnover in human articular cartilage / J. DeGroot et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2001. – Vol. 9, N 8. – P. 720–726.

168. **Hochberg, M.C.** American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C. Hochberg et al. // Arthritis Care & Res. – 2012. – Vol. 64, N 4. – P. 465–474.

169. **Altman, R.D.** Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised / R.D. Altman, G.E. Gold // Osteoarthr. Cartil. – 2007. – Vol. 15. – P. A1–A56.

170. **Health** Organization.Obesity.2008. Accessed October 22, 2009. – Available at:http://www.who.int/topics/obesity/en/

171. **Мычка, В.Б.** Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Доктор.ру. – 2010. – № 3. – С. 15–18.

172. **Дедов И.И.** Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой / И.И. Дедов и др. // Сах. диабет. – 2015. – Т. 18, вып. 6, № 1S.

173. **Dreiser, R.L.** Sensitivity to change of the functional index for hand osteoarthritis / R.L. Dreiser, E. Maheu, G.B. Guillou // Osteoarthr. Cartil. – 2000. – Vol. 8, Suppl A. – P. 25–28.

174. **Roos, E.M.** Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis / E.M. Roos, L.S. Lohmander // Health Qual Life Out. – 2003. – Vol. 1. – P. 64.

175. **Klassbo, M.** Hip disability and osteoarthritis outcome score. An extension of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index / M. Klassbo, E. Larsson, E. Mannevik // Scand. J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 32, N 1. – P. 46–51.

176. **Bellamy, N.** Validation Study of WOMAC: A Health Status Instrument for Measuring Clinically Important Patient Relevant Outcomes to Antirheumatic Drug Therapy in Patients with Osteoarhritis of the Hip or Knee. / N. Bellamy, W Buchanan, C. Goldsmith et al. // J. Rheumatol. – 1988. – Vol. 15, N 12. – P. 1833–1840.

177. **The** PHQ-9: validity of a brief depression severity measure // J. Gen. Intern. – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 606–613.

178. **Harland, N.J.** Development of the Coping Strategies Questionnaire 24, a Clinically Utilitarian Version of the Coping Strategies Questionnaire. / N.J. Harland, K. Georgieff // Rehabilitat. Psychol. – 2003. – Vol 48, N 4. –P. 296–300.

179. **Hart, D.J.** The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study / D.J. Hart, T.D. Spector // J. Rheumatol. – 1993. – Vol 20, N 2. – P. 331–335.

180. **Niu, J.** Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? / J. Niu et al. // Arthritis Care & Res. – 2009. – Vol 61, N 3. – P. 329–335.

181. **Apold, H.** Weight gain and the risk of knee replacement due to primary osteoarthritis: A population based, prospective cohort study of 225,908 individuals / H. Apold et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2014. – Vol 22, N 5. – P. 652–658.

182. **Sartori-Cintra, A.R.** Obesity versus osteoarthritis: beyond the mechanical overload / A.R. Sartori-Cintra, P. Aikawa, D.E.C. Cintra // Einstein (Sao Paulo). – 2014. –Vol. 12, N 3. – P. 374–379.

183. **Teichtahl, A.** Vastus medialis fat infiltration–A modifiable determinant of knee cartilage loss / A. Teichtahl et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2015. – N 23. – P. A283.

184. **Jenkins, J.B.** Symptom Clusters, Functional Status, and Quality of Life in Older Adults With Osteoarthritis / J.B. Jenkins, T.P. McCoy // Orthop. Nursing. – 2015. – Vol 34, N 1. – P. 36–42.

185. **Pang, J.** Influence of pain severity on health-related quality of life in Chinese knee osteoarthritis patients / J. Pang et al. // Int. J. Clin. & Exp. Med. – 2015. – Vol 8, N 3.

186. **Prickett, C.** Examining the relationship between obesity and cognitive function: A systematic literature review / C. Prickett, L. Brennan, R. Stolwyk // Obesity Res. & Clin. Practice. – 2015 – Vol 9, N 2. – P. 93–113.

187. **Зуева, И.Б.** Когнитивные расстройства у пациентов с ожирением. Роль эндогенных каннабиноидов / И.Б. Зуева, К.И. Ванаева, Е.В. Шляхто // Артер. гипертензия. – 2012. – Vol 18, N 2.

188. **Sowers, M.** Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering / M. Sowers et al. // Arthritis Care & Res. – 2009. – Vol 61, N 10. – P. 1328–1336.

189. **Цурко, В.В.** Остеоартроз: гериатрическая проблема / В.В. Цурко // РМЖ. – 2005. – Vol 13, N 24. – P. 1627–1631.

190. **Аметов, А.С.** Диабетическая периферическая нейропатия: как справиться с болью? / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева // РМЖ. – 2012. – Т. 20, №. 31.

191. **Smitka, K.** Adipose tissue as an endocrine organ: An update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment / K. Smitka, D. Marešová // Prague Med. Report. – 2015. – Vol. 116, N 2. – P. 87.

192. **Bijlsma, J.W.** The art of medicine in treating osteoarthritis: I will please / J.W. Bijlsma, P.M. Welsing // Ann. Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67, N 12. – P. 1653–1655.

193. **Case, R.** Prodromal symptoms in knee osteoarthritis: a nested case–control study using data from the Osteoarthritis Initiative / R. Case et al. // Osteoarthr. Cartil. – 2015. – Vol. 23, N 7. – P. 1083–1089.

194. **Roemer, F.W.** Osteoarthritis year in review 2014: imaging / F.W. Roemer, A. Guermazi // Osteoarthr. Cartil. – 2014. – Vol. 22, N 12. – P. 2003–2012.

195. **Петрачкова, Т.Н.** Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов в популяции города Иркутска: автореф. дис. … канд. мед. наук / Т.Н. Петрачкова. – Иркутск, 2006. – 26 с.

196. **Бадалов Н.Г.** Комплексная терапия гонартроза с включением экстрактов босвеллиевой кислоты / Н.Г. Бадалов и др. // Леч. врач. – 2012. – Т. 4. – С. 105–107.

197**. Говорин, А.В.** Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / А.В. Говорин, С.М. Цвингер, Е.Ю. Алексеенко // Мед. иммунол. – 2010. – Т. 12, №. 4-5.

198. **Мендель, О.И.** Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель и др. // РМЖ. – 2010. – Т. 18, №. 6.

199. **Domingueti, C.P.** Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications / C.P. Domingueti et al. // J. Diabet. Complications. – 2016. – Vol. 30, N 4. – P. 738–745.

200. **Ащеулова, Т.В.** Компоненты ренин-ангиотензиновой системы и роль системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией, которая ассоциирована с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа / Т.В. Ащеулова, М.В. Куликова // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27, №. 18 (189).