

Ключові слова: деформівний остеоартроз, метаболічний синдром, патогенез.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДЕФОРМІВНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ У ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Резюме. У статті наведено результати вивчення патогенетичних механізмів розвитку деформівного остеоартрозу у поєднанні з метаболічним синдромом. У хворих з поєднаною патологією встановлено значні порушення ліпідного обміну, зростання активності оксидантного стресу та деградацію колагенових білків порівняно з хворими на деформівний остеоартроз.

ВСТУП

Комітет експертів ВООЗ 2000–2010 рр. оголосив міжнародною Декадою, присвяченою патології кістково-м'язової системи, серед якої найбільш соціально значущими є остеоартроз та остеопороз. Проблема деформівного остеоартрозу (ДОА) залишається однією з найважливіших у сучасній ревматології, що пов'язано із зростанням частоти його розвитку, тимчасової непрацездатності та встановлення інвалідності (Нейко Є.М., Головач І.Ю., 2000). Серед причин і чинників розвитку ДОА особливе значення має надмірна маса тіла. З'ясовано, що ожиріння достовірно асоціюється з генералізованим ДОА і гонартрозом, меншою мірою — з дегенеративними змінами п'ястково-фалангових суглобів та коксартрозом (Насонова В.А., 2000). Роль надмірної маси тіла в розвитку ДОА може відзначитися як механічними, так і метаболічними впливами (Spector T.D. et al., 1989). Так, згідно з опублікованими даними ВООЗ у світі зареєстровано понад 200 млн осіб з наявністю ожиріння, і кількість їх невпинно зростає, у зв'язку з чим у 1997 р. ВООЗ оголосила ожиріння глобальною неінфекційною епідемією (Свиридюк В., 2005).

У багатьох клінічних дослідженнях виявили чітку залежність між збільшенням маси тіла чи ожирінням та підвищенням як рівня ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), так і фатальних ускладнень (Дороднева Е.Ф. і соавт., 2002). За рекомендаціями Міжнародної федерації діабету абдомінальне ожиріння є основною ознакою метаболічного синдрому (МС), який включає також підвищення концентрації тригліцеридів (ТГ), артеріальну гіпертензію (АГ), гіперглікемію чи порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет II типу (Чепетова Т.В., Мешков А.Н., 2006). Кожна складова МС негативно впливає на перебіг ДОА, а саме АГ, особливо у осіб похилого віку, сприяє зростанню виведення кальцію з сечею та вторинній активації синтезу паратиреоїдного гормону, що призводить до розвитку системних змін кісткової тканини і підвищує ризик розвитку ДОА (Gorton M. et al., 2005). Гіперглікемія, яка супроводжується збільшенням секреції контрінсулярних гормонів (глюкокортикоїдів, соматотропіну, глюкагону), зниженням продукції статевих стероїдів, сприяє активації остеокластів та посиленню катаболічних

процесів у кістковому матриці (Lopes-Ibarra P. et al., 1992). Тому особливої актуальності набуває проблема поєднаної патології, а саме ДОА у МС, що потребує більш глибокого вивчення патогенетичних механізмів системного ураження організму хворих.

Мета дослідження — вивчити зміни показників ліпідного обміну, оксидантного стресу у хворих на ДОА у поєднанні з МС.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 46 хворих на ДОА, середній вік яких становив $57,8 \pm 6,8$ року та 14 практично здорових осіб, середній вік яких — $50,8 \pm 5,4$ року. Учасників дослідження розподілили на дві групи: 1-ша — 20 хворих на ДОА, 2-га — 26 хворих на ДОА у поєднанні з МС. Діагноз ДОА встановлювали на основі діагностичних критеріїв АCR (1990) (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004). Основними критеріями включення пацієнтів до дослідження були жінки віком понад 40 років з обов'язковим ураженням колінного суглоба та клінічно вираженим синовітом, балом болю не менше 3 за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою, індексом Лекена не менше 8. Діагноз МС встановлювали за наявності абдомінального ожиріння за розміром об'єму талії, рівня ТГ $>1,7$ ммоль/л, наявності АГ або при проведенні антигіпертензивної терапії, гіперглікемії.

Для оцінки ліпідного обміну вивчали показники ТГ, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), які визначали за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора. Рівень ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald (1972):

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПДНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ}).$$

Активність оксидантного стресу оцінювали за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) до та після 1,5-годинної інкубації, стан антиоксидантного захисту — за активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази (Архипова О.Г., 1988). З метою оцінки метаболічних процесів сполучної тканини визначали рівень екскреції оксипроліну з сечею за методом П.Н. Шараяєва (1981).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати (таблиця) свідчать, що у хворих 1-ї групи спостерігалось зростання вмісту ЗХС у 1,3 раза ($6,04 \pm 0,28$ проти $4,65 \pm 0,28$ ммоль/л; $p < 0,01$), ХС ЛПВЩ знизився в 1,2 раза ($1,15 \pm 0,05$ проти $1,38 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,01$), однак концентрація ТГ знаходилася у межах норми ($1,40 \pm 0,06$ проти $1,35 \pm 0,02$; $p > 0,05$). Відповідно до встановленого зростання ХС ЛПНЩ у 1,5 раза ($5,17 \pm 0,43$ проти $3,54 \pm 0,36$; $p < 0,05$). Достовірне зростання концентрації ЗХС в 1,8 раза порівняно з практично здоровими спостерігалось у хворих 2-ї групи ($8,37 \pm 0,48$ проти $4,65 \pm 0,28$ ммоль/л; $p < 0,01$), вміст ХС ЛПВЩ був нижчим в 1,4 раза ($0,98 \pm 0,04$ проти $1,38 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,05$), концентрація ТГ зростала в 1,3 раза ($1,89 \pm 0,07$ проти $1,35 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,001$), ХС ЛПНЩ в 2,5 раза ($7,01 \pm 0,56$ проти $3,54 \pm 0,36$; $p < 0,001$).

Таблиця

Вміст ТБК-реактивних, активності каталази і СОД у сироватці крові у обстежених (М \pm м)

Група	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Каталаза, УО/л	СОД, УО/л
Практично здорові	$8,36 \pm 0,49$	$2,96 \pm 0,08$	$3,46 \pm 0,18$
1-ша група	$10,03 \pm 0,58$	$2,64 \pm 0,07$	$2,88 \pm 0,10$
2-га група	$12,54 \pm 0,36$	$1,97 \pm 0,11$	$2,56 \pm 0,11$
$D_{1-ша}$ – прак. здорові	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,02$
$D_{2-га}$ – прак. здорові	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
$D_{1-ша}$ – 2-га	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$

У хворих 1-ї групи встановлено зростання концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчило достовірне зростання концентрації ТБК-реактивних. У хворих 1-ї та 2-ї групи порівняно з практично здоровими достовірно зростала концентрація ТБК-реактивних у сироватці крові в 1,2 та 1,5 раза відповідно. У обстежених 2-ї групи активність оксидантного стресу була вищою, ніж у хворих 1-ї групи, про що свідчить зростання в 1,2 раза концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові. Накопичення продуктів процесів пероксидації відбувалося на тлі зменшення СОД у хворих 1-ї групи в 1,2 раза порівняно з контрольною. У обстежених 2-ї групи знизилась активність каталази крові в 1,5 раза та СОД — у 1,4 раза порівняно із практично здоровими особами. Результати порівняльного аналізу отриманих результатів між пацієнтами обох груп свідчать, що у хворих 2-ї групи активність каталази у сироватці крові була нижчою в 1,3 раза, а СОД — в 1,1 раза.

У хворих 1-ї групи встановлено зростання в 1,8 раза рівня екскреції оксипроліну з сечею ($11,43 \pm 1,6$ проти $6,35 \pm 1,8$ нг/мл; $p < 0,05$), 2-ї групи — в 2,0 раза ($12,7 \pm 2,3$ проти $6,35 \pm 1,8$ нг/мл; $p < 0,001$). Встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між показниками рівня екскреції оксипроліну з сечею та вмістом ЗХС ($r = 0,71$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,68$), ТБК-реактивних сироватки крові ($r = 0,57$) та зворотний зв'язок з показниками активності СОД ($r = -0,62$) та каталази ($r = -0,58$). Отримані результати узгоджуються з даними Т. Yamaguchi та співавторів (2002) про те, що у жінок в постменопаузальний період показники ХС ЛПВЩ і

ХС ЛПНЩ відповідно прямо і зворотно корелюють з показниками мінеральної щільності скелета.

ВИСНОВОК

Таким чином, у хворих на ДОА у поєднанні з МС встановлено значні зрушення ліпідного обміну, зростання активності оксидантного стресу, що сприяє деградації сполучнотканинних структур організму. Отримані результати підкреслюють складність метаболічних порушень за поєднаної патології, що обґрунтовує пошук ефективної комбінованої терапії, яка впливає на всі ланки патогенезу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

- Архипова О.Г. (1988) Определение активности каталазы в крови. В сб.: Методы исследований в профпатологии. Медицина, Москва, с. 156–157.
- Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. (2002) Метаболический синдром. Терапевт. арх., 10: 7–12.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 156 с.
- Насонова В.А. (2000) Проблема остеоартроза в начале XXI века. Consilium Medicum, 6(2): 244–248.
- Нейко Є.М., Головач І.Ю. (2000) Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу. Укр. ревмат. журнал, 1: 9–12.
- Свиридок В. (2005) Лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з метаболічним синдромом. Ліки України, 7–8 (96–97): 126.
- Чепетова Т.В., Мешков А.Н. (2006) Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскул. терапия и профил., 5: 94–100.
- Шараев П.Н. (1981) Метод определения свободного и протеин-связанного оксипролина в сыворотке крови. Лаб. дело, 5: 284–285.
- Lopez-Ibarra P., Munoz-Torres M., Hawkins P. (1992) Bone mass in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia, 35: 151.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., Vol. 18: 499–502.
- Gotoh M., Mizuno K. et al. (2005) High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. Hypertens. Res., 28: 565–570.
- Spector T.D., Hart D., Doyle D.V. (1989) The relationship of obesity and osteoarthritis in the general population. Brit. J. Rheumatol., 28 (Suppl. 2): 9.
- Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S. et al. (2002) Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr. J., 49 (2): 211–217.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО
ОСТЕОАРТРОЗА В СОЧЕТАНИИ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.В. Ткаченко

Резюме. В статье приведены результаты изучения патогенетических механизмов развития деформирующего остеоартроза в сочетании с метаболіческим синдромом. У больных с сочетанной патологией установлены значительные нарушения липидного обмена, рост активности оксидантного стресса и деградация коллагеновых белков сравнительно с больными деформирующим остеоартрозом.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, метаболіческий синдром, патогенез.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEFORMING OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

M. V. Tkachenko

Summary. *The results of pathogenetic mechanisms investigation of deforming osteoarthritis in combination with metabolic syndrome are presented in this article. In patients with combined pathology*

compare to patients with deforming osteoarthritis significant disorders of lipid metabolism, increasing of oxidative stress activity and collagen proteins degradation were determined.

Key words: deforming osteoarthritis, metabolic syndrome, pathogenesis.

Адреса для листування:

Ткаченко Максим Володимирович
36008, Полтава, вул. Геращенко, 12

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Препарат Multaq® одобрен в ЕС при фибрилляції предсердий

По матеріалам www.sanofi-aventis.com

Компанія «sanofi-aventis» повідомила, що Єврокомісія одобрила заявку на маркетинг препарата Multaq® (дронедарон) во всіх 27 країнах — членах Європейського Союзу. Це стало можливим після положительної рекомендації, о котрої було об'явлено 24 вересня Комітетом по лікарським засобам для людини (Committee for Medicinal Products for Human Use) Європейського агентства по лікарським засобам (European Medicines Agency).

Препарат Multaq®, повідомляє компанія, показан к застосуванню у дорослих клінічно стабільних пацієнтів, існуючих в анамнезі або в нинішній час непостійну фібрилляцію предсердий, з метою запобігання її рецидиву або зменшення частоти скорочень серця. Multaq®, котрий був відкритий і розроблений компанією «sanofi-aventis», став першим одобреним в Європейському Союзі антиаритмічним засобом, котроне продемонструвало свої клінічні переваги в зменшенні ризику госпіталізації внаслідок серцево-судинних подій або смерті в зв'язі з будь-якою причиною у пацієнтів з фібрилляцією/трепетанням предсердий, як встановлено в ході дослідження ATHENA.

«Одобрення препарату Multaq® в Європейському Союзі — це важливе подія для пацієнтів з фібрилляцією предсердий, для котрих тепер став доступним новий підхід в терапії, — відзначив доктор медицини Марк Клузель (Marc Cluzel), виконавчий віце-президент компанії по питанням наукових досліджень і розробок. — Одобрення Multaq® являється результатом більш ніж 15-річних наукових досліджень і розробок, проведених «sanofi-aventis» при підтримці експертів, котрі були залучені до програми клінічної розробки препарату, а також пацієнтів, котрі брали участь в дослідженні».

Вихід препарату Multaq® на європейський ринок очікується в першу чергу в Великобританії і Німеччині в січні 2010 г. Multaq® уже одобрено в США, Канаді, Швейцарії і Бразилії.

Об'явлено об ефективності Simponi™ в лікуванні ревматоїдного артриту

По матеріалам www.investor.inj.com

8 вересня 2009 г. опубліковані нові дані III фази довготривалих клінічних досліджень,

котрі показали, що у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), котрим давали препарат Simponi™ (голімумаб, «Johnson&Johnson»/«Schering-Plough») кожні 4 тижні, вдалося досягти стійкого зменшення вираженості симптоматичних проявів і покращення фізіологічних функцій на протязі 1 року.

Ці результати були представлені на щорічній зустрічі американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology).

Згідно з результатами дослідження GO-AFTER пацієнти з РА, попередньо котрим давали адалімумаб, етанерцепт або інфліксимаб, продемонстрували відповідь на терапію з застосуванням Simponi на протязі 1 року. На 52-й тижні лікування 63% пацієнтів, котрим давали Simponi в дозі 50 мг, досягли 20% зменшення вираженості симптомів РА.

В квітні 2009 г. Управління по контролю за їжею продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration) і Міністерство охорони здоров'я Канади одобрили Simponi в дозі 50 мг в формі ін'єкцій для застосування 1 раз в місяць в терапії РА, псоріатического артриту і анкілозуючого спонділоартриту.

NICE намерен відхилити застосування препарату RoActemra® в системі NHS

По матеріалам www.telegraph.co.uk; www.dailymail.co.uk

Проект керівництва, опублікований Національним інститутом здоров'я і якості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) не рекомендує призначати препарат RoActemra® (тоцилізумаб, «Roche») для терапії ревматоїдного артриту середньої і тяжкої ступеня тяжкості в системі Національної служби охорони здоров'я (National Health Service — NHS), — повідомив 8 вересня 2009 г. британське видання «The Telegraph».

При цьому представник «Roche» відзначив, що фармацевтична компанія готова забезпечити NICE більшою кількістю інформації стосовно вартості і клінічної ефективності препарату.

Нагадаємо, що тоцилізумаб являється першим інгібітором рецепторів інтерлейкіну-6, розробленим для терапії ревматоїдного артриту, котрий був одобрено в ЕС («В ЕС RoActemra® рекомендовано для лікування ревматоїдного артриту») і Японії. За межами Європи тоцилізумаб відомий під торговою маркою Actemra®.