

УДК 616.72-002:577.112.85

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.124136

РІВНІ ЛЕПТИНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ: ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

© В. О. Новоселецький, М. А. Станіславчук

Стаття присвячена дослідженню зв'язку рівня лептину з клінічними проявами захворювання у хворих на остеоартроз та вивченню їх клініко-патогенетичних взаємовідношень, що є пріоритетним напрямком дослідження в ревматології. Нами показано наявність достовірного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові і шкалою HAQ ($p=0,026$) та достовірних відмінностей рівня лептину в розрізі рентгенологічної стадії OA ($p=0,043$). Встановлена асоціація надлишкової маси тіла з підвищенням рівня лептину в сироватці крові на рівні тенденції

Ключові слова: остеоартроз колінних суглобів, лептин, індекс Лекена, індекс маси тіла, HAQ

1. Вступ

Рання діагностика остеоартрозу (OA), особливо на етапі безсимптомного перебігу та «пре-рентгенологічної» стадії, розглядається як пріоритетний напрямок в менеджменті хворих OA, що дозволяє попередити значну дисфункцію суглобів та їх протезування в майбутньому [1]. Перспективна роль в цьому напрямку відводиться вивченню ролі адипокінів, як патогенетичних факторів з імуномодельючими та кістково-ремодулюючими властивостями. Лептин викликає значний науковий інтерес з огляду на дослідження останніх десятиліть, що вказують на його залучення до кістково-суглобового гомеостазу при OA [2]. Згідно сучасних літературних даних, лептин, як активний прозапальний медіатор, може сприяти деградації всіх структурних компонентів суглоба та бути одним з ключових факторів в складному патогенезі OA. Деградація хрящової тканини у поєднанні з персистуючим запаленням, асоціюються зі значною коморбідністю у даної категорії хворих, в тому числі, і зі зміною композиції тіла з накопиченням жирової тканини та втратою м'язової маси [3]. Отож, патогенетичний ланцюг «запалення – лептин – надлишкова маса – OA» є перспективним напрямком наукового дослідження. Таким чином, взаємозв'язок між рівнем лептину та розвитком OA, а саме, зв'язки з клінічними симптомами, перебігом захворювання, генетичним статусом хворих не є повністю зрозумілими та вивченими.

2. Обґрунтування дослідження

Роль лептину у патофізіології OA є безсумнівною [4]. Достеменно доведено, що концентрація лептину в сироватці крові корелює зі ступенем ожиріння, при цьому діючи синергічно з IL-1 зумовлює підвищення продукції оксиду азоту та стимулює продукцію матриксних металопротеїназ (ММП-3, ММП-9, ММП-13), що мають агресивний та деструктивний вплив на хрящ [5].

Встановлено, що концентрація лептину в синовіальній рідині хворих OA значно вища порівняно з групою контролю, що може бути

наслідком підвищеної проникності судин у зміненому внаслідок запального процесу суглобі. Крім того, доведено, що концентрація лептину тісно корелювала з радіографічною тяжкістю OA, що може слугувати ефективним маркером OA [6].

Дослідження концентрації лептину у різних видах тканин дозволило з'ясувати, що вона є різною у таких тканинах ураженого суглобу, як хрящ, остеофіти, синовіальна мембрана тощо, і саме тканини остеофітів демонстрували найвищу концентрацію лептину, що дозволило стверджувати, що саме вони є джерелом продукції лептину та тригерним фактором в каскаді запальних реакцій [7].

Крім того, лептин був значно експресований в волокнистій мезенхімальній тканині верхньої зони остеофітів, де послідовний процес диференціювання плюрипотентних клітин може призвести до формування нових хрящових відростків, які зрештою піддаються осифікації [8].

Незважаючи на вищевказані переконливі дані, щодо прозапального характеру лептину, наразі широко дискутується і його можлива протекторна роль, адже, введення ендogenous лептину в експериментальному дослідженні на щурах, підвищує продукцію інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), трансформуючого фактора росту- β (ТФР- β) хондроцитами колінного суглобу, демонструючи тим самим, що високі рівні лептину можуть здійснювати протекцію хряща [9].

Стимулюючий ефект лептину на хрящовий анаболізм підтверджений також нещодавніми дослідженнями, які показують, що лептин сприяє зростанню кісткової маси, впливаючи безпосередньо на остеобласти і розглядається його роль, як нового гормонального регулятора кісткового росту [10].

Подібна анаболічна відповідь остеобластів та хондроцитів на лептин є прогнозованою, адже обидва типи клітин походять від єдиного мезенхімального прекурсора і можуть мати спільні механізми відповідальні за розвиток позаклітинного матриксу [11].

Високі рівні ІФР-1 та ТФР- β , що виявлені в синовіальній рідині хворих з OA [12], підвищений їх синтез остеоартрозним людським хрящем [13], що

підтверджено на експериментальних моделях [14] вказують на можливі репаративні процеси в хрящі при ОА [15].

Однак, крім захисної функції вони можуть бути тригерами дегенеративних змін сполучної тканини. Надмірний та тривалий вплив ТФР- β призводить до розвитку ОА змін у експериментальній моделі щурів [16].

Зокрема, літературні дані вказують на участь факторів росту у формуванні остеофітів при ОА, що є патогномнічною рисою цієї патології. ТФР- β та ІФР-1 були виявлені безпосередньо в остеофітах [17], а повторні введення чи надмірна експресія ТФР- β у мишей з ОА колінних суглобів, призводила до прогресування остеофітозу [18].

Завдяки такому подвійному ефекту факторів росту на хрящ досить цікавим є ідентифікація агентів які можуть модулювати їх продукцію, і оскільки, лептин сприяє експресії ІФР-1 та ТФР- β на рівні мРНК та білка, він може бути їх основним регулятором та відігравати ключову позицію в патогенезі ОА.

3. Мета дослідження

Вивчення вмісту лептину в сироватці крові хворих на ОА та дослідження зв'язків з клінічними проявами та функціональним статусом хворих, що дозволить поглибити уявлення про патогенез захворювання та в перспективі покращити їх лікування та реабілітацію.

4. Матеріали та методи дослідження.

Обстежена 71 пацієнтка з ОА колінних суглобів, що знаходились на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова протягом 2012–2015 років, середнім віком $56,51 \pm 12,12$ років. Діагноз встановлювали згідно наказу МОЗ України від 12.10.2006 № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеоартрозом». Контрольну групу становили 32 практично здорові жінки середнім віком $47,06 \pm 7,84$ років. Письмова інформована згода була отримана від усіх учасників до їх участі в дослідженні згідно з положенням Гельсінкської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Вміст лептину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Leptin (Sandwich) ELISA (EIA-2395)» (DRG, Germany) відповідно до інструкції фірми виробника, дослідження проводилось на кафедрі біологічної та загальної хімії, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.). Крім того, всім хворим на ОА проведено опитування щодо оцінки індексу Лекена, HAQ, KOOS.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як співвідношення маси тіла хворого (кг) до

квадрата його росту (м). Оцінювали ІМТ за класифікацією ВОЗ (1997).

Статистична обробка отриманих результатів виконувалася аналітичною програмою модуля написаного мовою WinBUGS, що є аббревіатурою виразу Bayesian inference using Gibbs (software). Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету WinBUGS версії 1.4. Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA.

5. Результати дослідження

В результаті проведеного дослідження встановлено, що рівні лептину у хворих на ОА виявились достовірно вищими ($11,90 \pm 7,08$ нг/мл проти $9,75 \pm 5,21$ нг/мл) ніж у осіб групи контролю (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні лептину в сироватці крові осіб контрольної групи та хворих на ОА

Групи	Лептин, нг/мл	
	М \pm SD	Me (min-max)
Контроль, n=32	9,75 \pm 5,21	8,43 (3,20–20,56)
Хворі на ОА, n=71	11,90 \pm 7,08#	10,66 (1,04–29,09)

Примітка: # – $p < 0,05$ між групами (критерій Стьюдента)

Оцінка рівня лептину стосовно клініко-демографічних показників у хворих ОА виявила, що розподіл рівнів лептину за ІМТ серед хворих на ОА та осіб контрольної групи суттєво відрізнялись ($p < 0,001$) за методом Крускала-Валліса (KW) (рис. 1).

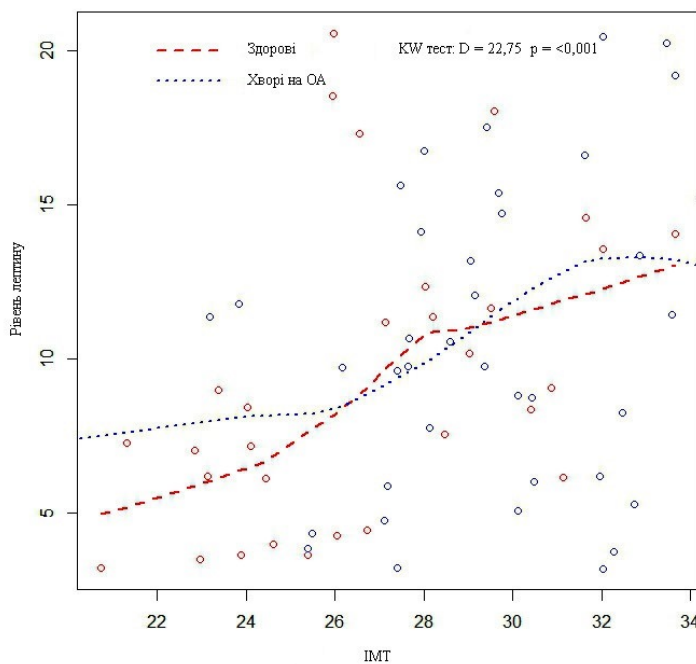


Рис. 1. Рівні лептину в сироватці крові хворих на ОА та осіб контрольної групи залежно від ІМТ

Так, в групі хворих на ОА спостерігається ріст рівня лептину зі збільшенням ІМТ, таке ж спрямування спостерігається і у осіб контрольної групи. При цьому варто зазначити, що видиме підвищення рівня лептину в сироватці хворих на ОА починається з показника ІМТ, що відповідає надлишковій масі. При детальному аналізі рівнів лептину за методом нелінійної регресії з застосуванням кубічного В-сплайну у хворих на ОА достовірної залежності за тестом Фішера не виявлено ($p=0,17$). Однак, знову прослідковується підвищення рівня лептину в хворих із збільшенням значень ІМТ, що відповідає надлишковій масі. Вищезазначені дані дають підстави говорити, що надлишкова маса тіла у хворих з ОА асоціюється з підвищенням рівня лептину в сироватці крові на рівні тенденції.

Крім того, при співставленні рівня лептину сироватки з рентгенологічною стадією знайдено достовірні відмінності в рівні лептину між II та I, а також II та III стадіями ($p=0,0432$ (ANOVA, дисперсійний аналіз)) (табл. 2).

Таблиця 2

Лептин сироватки крові в розрізі рентгенологічної стадії у хворих на ОА (n=71)

Показник	Рентгенологічна стадія I (n=13)	Рентгенологічна стадія II (n=45)	Рентгенологічна стадія III (n=13)	p
Лептин, нг/мл (M±SD)	9,35±6,74	13,47±6,84	9,01±6,78	0,0432

З іншого боку, детальний аналіз не виявив достовірних зв'язків рівня лептину щодо віку хворих на ОА ($p=0,59$ за тестом Фішера), тривалості захворювання ($p=0,33$ за тестом Фішера), та достовірних відмінностей лептину в розрізі клінічної форми ОА ($p=0,194$ за критерієм Стьюдента), і порушення функції суглобів ($p=0,753$ за критерієм Стьюдента).

Аналіз рівня лептину стосовно функціональної здатності хворих за шкалою НАQ виявив достовірний зв'язок (тест Фішера, $p=0,026$) (рис. 2). При цьому чітко прослідковується, що вищим значенням показника НАQ, які асоціюються з погіршенням функціональної здатності пацієнта, відповідають вищі показники рівня лептину сироватки крові, що опосередковано може вказувати на причетність лептину до прогресування ОА.

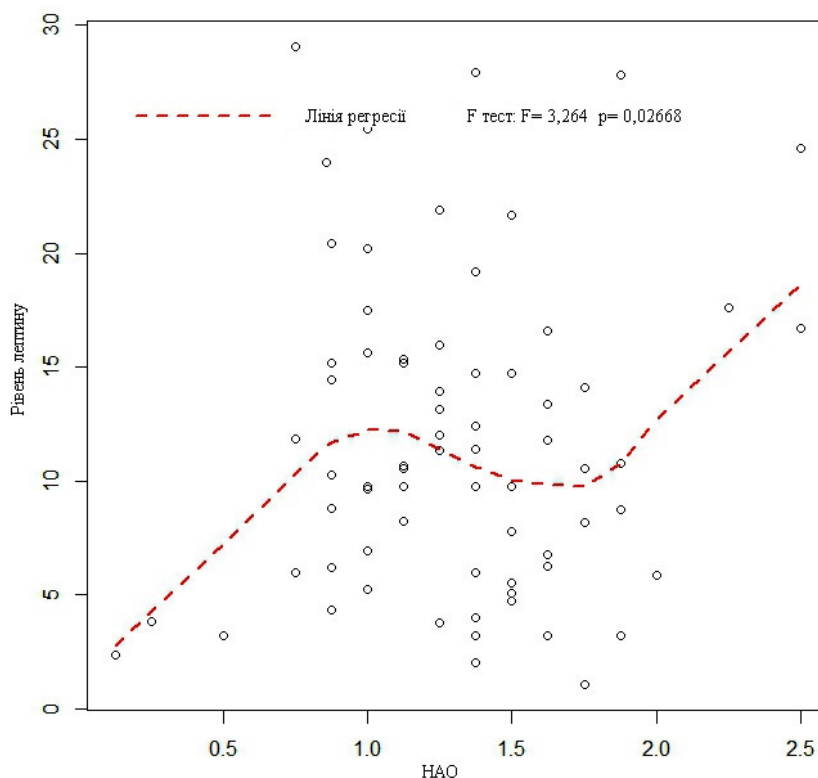


Рис. 2. Рівні лептину в сироватці крові хворих на ОА залежно від НАQ

При цьому залежності від альгофункціонального індекса Лекена ($p=0,97$) та KOOS ($p>0,05$) виявлено не було.

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані дані засвідчили, що у пацієнтів з ОА спостерігається достовірно вищий рівень лептину сироватки крові відносно контрольної групи ($p=0,047$), що є співставно з даними літератури, адже гіперлептинемія є прозапальним фактором, що причетний до патогенезу ОА.

Останнім часом в наукових колах широко дискутується роль гіперлептинемії у поєднанні з ожирінням при ОА, адже останній є загально-визнаним фактором ризику ОА. Було продемонстровано, що ожиріння призводить до зростання поширеності ОА, особливо крупних суглобів, які несуть основне навантаження вагою, таких як, колінні суглоби [19]. Проте той факт, що при ожирінні також підвищений ризик і ОА дрібних суглобів [20], вказує на роль лептину, як можливого фактора прогресування цієї патології. Отримані нами дані є співставними зі світовими, адже, прослідковувалась асоціація надлишкової маси тіла з підвищенням рівня лептину в сироватці крові на рівні тенденції, що може пояснюватись невеликою кількістю обстежених хворих.

Крім того, було виявлено достовірні відмінності рівня лептину в розрізі рентгенологічної стадії ОА ($p=0,0432$), що дозволяє опосередковано презентувати рівень лептину, як маркер рентгенологічної важкості ОА. Також, достовірну кореляцію між рівнем лептину синовіальної рідини та радіографічною

важкістю ОА було продемонстровано у дослідженні Ку та співавторів (2009) [21].

Нами вперше було виявлено відсутність достовірних зв'язків рівня лептину щодо тривалості захворювання, клінічної форми та ступеню порушення функції суглобів. Варто зазначити, що проведене дослідження було проведено у подільській популяції України хворих з ОА на невеликій вибірці (n=71), що закладає перспективи щодо подальшого вивчення.

7. Висновки

Таким чином, проведений детальний аналіз рівня лептину стосовно клініко-демографічних по-

казників, клінічних проявів та функціонального стану хворих на ОА виявив:

1. Достовірні відмінності рівня лептину в розрізі рентгенологічної стадії ОА ($p=0,0432$).

2. Зв'язок рівня лептину з функціональним станом хворих за НАQ ($p=0,026$) та асоціацію надлишкової маси тіла з підвищенням рівня лептину в сироватці крові хворих ОА на рівні тенденції.

3. Не виявлено достовірних зв'язків рівня лептину сироватки крові щодо віку та тривалості захворювання

4. Не виявлено достовірних відмінностей рівня лептину сироватки крові в розрізі клінічної форми та ступеню функціонального порушення суглобів.

Література

1. Poonpet T. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? // *World Journal of Orthopedics*. 2014. Vol. 5, Issue 3. P. 319. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319
2. Secretory activity of subcutaneous abdominal adipose tissue in male patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis – association with clinical and laboratory data / Kontny E., Zielińska A., Książopolska-Orłowska K., Głuszko P. // *Reumatologia/Rheumatology*. 2016. Vol. 5. P. 227–235. doi: 10.5114/reum.2016.63662
3. Adiposity Measures and Plasma Adipokines in Females with Rheumatoid and Osteoarthritis / DeClercq V., Cui Y., Forbes C., Grandy S. A., Keats M., Parker L. et. al. // *Mediators of Inflammation*. 2017. Vol. 2017. P. 1–9. doi: 10.1155/2017/4302412
4. Scotece M., Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes // *Life Sciences*. 2015. Vol. 140. P. 75–78. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.025
5. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation / Gualillo O., Eiras S., Lago F., Diéguez C., Casanueva F. F. // *Life Sciences*. 2000. Vol. 67, Issue 20. P. 2433–2441. doi: 10.1016/s0024-3205(00)00827-4
6. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis / Ku J. H., Lee C. K., Joo B. S., An B. M., Choi S. H., Wang T. H., Cho H. L. // *Clinical Rheumatology*. 2009. Vol. 28, Issue 12. P. 1431–1435. doi: 10.1007/s10067-009-1242-8
7. Leptin: A link between obesity and osteoarthritis? / Terlain B., Presle N., Pottier P., Mainard D., Netter P. // *Bull. Acad. Natl. Med.* 2006. Vol. 190, Issue 7. P. 1421–1435.
8. Differentiation of osteophyte types in osteoarthritis – proposal of a histological classification / Junker S., Krumbholz G., Frommer K. W., Rehart S., Steinmeyer J., Rickert M. et. al. // *Joint Bone Spine*. 2016. Vol. 83, Issue 1. P. 63–67. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.04.008
9. Vuolteenaho K., Koskinen A., Moilanen E. Leptin – A Link between Obesity and Osteoarthritis. Applications for Prevention and Treatment // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2013. Vol. 114, Issue 1. P. 103–108. doi: 10.1111/bcpt.12160
10. Leptin into the ventrolateral medulla facilitates chemorespiratory response in leptin-deficient (ob/ob) mice / Bassi M., Furuya W. I., Menani J. V., Colombari D. S. A., do Carmo J. M., da Silva A. A. // *Acta Physiologica*. 2014. Vol. 211, Issue 1. P. 240–248. doi: 10.1111/apha.12257
11. Kalbe C., Mau M., Rehfeldt C. Developmental changes and the impact of isoflavones on mRNA expression of IGF-I receptor, EGF receptor and related growth factors in porcine skeletal muscle cell cultures // *Growth Hormone & IGF Research*. 2008. Vol. 18, Issue 5. P. 424–433. doi: 10.1016/j.ghir.2008.03.002
12. Chemokine and cytokine levels in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fluid / Hampel U., Sesselmann S., Iserovich P., Sel S., Paulsen F., Sack R. // *Journal of Immunological Methods*. 2013. Vol. 396, Issue 1-2. P. 134–139. doi: 10.1016/j.jim.2013.08.007
13. Angelica Sinensis Polysaccharides Stimulated UDP-Sugar Synthase Genes through Promoting Gene Expression of IGF-1 and IGF1R in Chondrocytes: Promoting Anti-Osteoarthritic Activity / Wen Y., Li J., Tan Y., Qin J., Xie X., Wang L. et. al. // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, Issue 9. P. e107024. doi: 10.1371/journal.pone.0107024
14. Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis / Zhen G., Wen C., Jia X., Li Y., Crane J. L., Mears S. C. et. al. // *Nature Medicine*. 2013. Vol. 19, Issue 6. P. 704–712. doi: 10.1038/nm.3143
15. 243 the regulation of TGF-beta signaling in chondrocytes / Chi Y., Finsson K., Antoniou J., Philip A. // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011. Vol. 19, Issue S118. doi: 10.1016/s1063-4584(11)60270-7
16. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice / Ludin A., Sela J. J., Schroeder A., Samuni Y., Nitzan D. W., Amir G. // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. Vol. 21, Issue 3. P. 419–497. doi: 10.1016/j.joca.2012.12.003
17. The aging suppressor klotho: a potential regulator of growth hormone secretion / Shahmoon S., Rubinfeld H., Wolf I., Cohen Z. R., Hadani M., Shimon I., Rubinek T. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014. Vol. 307, Issue 3. P. E326–E334. doi: 10.1152/ajpendo.00090.2014
18. Overexpressed TGF- β in Subchondral Bone Leads to Mandibular Condyle Degradation / Jiao K., Zhang M., Niu L., Yu S., Zhen G., Xian L. et. al. // *Journal of Dental Research*. 2013. Vol. 93, Issue 2. P. 140–147. doi: 10.1177/0022034513513034

19. Wluka A. E., Lombard C. B., Cicuttini F. M. Tackling obesity in knee osteoarthritis // Nature Reviews Rheumatology. 2012. Vol. 9, Issue 4. P. 225–235. doi: 10.1038/nrrheum.2012.224

20. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review / Yusuf E., Nelissen R. G., Ioan-Facsinay A., Stojanovic-Susulic V., DeGroot J., van Osch G. et. al. // Annals of the Rheumatic Diseases. 2009. Vol. 69, Issue 4. P. 761–765. doi: 10.1136/ard.2008.106930

21. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis / Ku J. H., Lee C. K., Joo B. S., An B. M., Choi S. H., Wang T. H., Cho H. L. // Clinical Rheumatology. 2009. Vol. 28, Issue 12. P. 1431–1435. doi: 10.1007/s10067-009-1242-8

Дата надходження рукопису 25.01.2018

Новоселецький Валерій Олександрович, асистент, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000
E-mail: valerii.novoseletskyi@gmail.com

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000
E-mail: mstanislav53@yahoo.com

УДК 615.322+615.356:616.65-002:616-08

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.124680

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ФИТОПРЕПАРАТОВ, ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

© А. С. Минухин, В. А. Бондаренко, Н. Н. Кононенко

Изучено влияние препарата «Салюпрост» на параметры спермограммы и уровни половых гормонов при хроническом абактериальном простатите. Показано, что на фоне снижения величин индекса NIH-CPSI, характеризующего выраженность проявлений хронического простатита улучшились параметры спермограмм: возросла концентрация сперматозоидов и процент активноподвижных форм. Это происходило на фоне снижения эстрадиола и увеличения тестостерона в крови

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, «индекс симптомов хронического простатита», Салюпрост, спермограмма, тестостерон, эстрадиол

1. Введение

Простатит – это остро и хронически протекающее воспаление паренхиматозной и интерстициальной ткани предстательной железы (ПЖ) [1]. Хронический простатит (ХП) является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин репродуктивного возраста. При этом считается, что в 60–65 % случаев отмечается хронический абактериальный простатит (ХАП), следствием которого у лиц молодого возраста формируются не только симптомы нижних мочевых путей (СНМП), но и нарушения репродуктивной функции [2, 3]. В механизме нарушений сперматогенеза при воспалительных заболеваниях половых органов, в том числе и при ХП, присутствуют следующие взаимодействующие факторы: инфекционно-токсический, иммунологический и гормональный [4]. В результате хронического воспаления предстательной железы нередко нарушается обмен половых гормонов в ней, что ведет к дисбалансу андрогенно-эстрогенной активности, нарушению транспор-

та спермы, качественных и количественных ее показателей [5].

Разделение ХП на хронический бактериальный простатит (ХБП) и ХАП дало возможность проведения более эффективной терапии без использования антибактериальных препаратов [6]. В этих случаях для лечения ХАП широко используются фитопрепараты, которые обеспечивают положительное влияние на несколько звеньев заболевания, что обусловлено их противовоспалительным, антиоксидантным, антипролиферативным действием, а также улучшением функции детрузора [7]. *Serenoa repens*, или карликовая пальма, является одним из наиболее используемых фитопрепаратов для лечения ХАП и доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ) [8, 9]. *Serenoa repens* наряду с блокированием основных ферментов, которые берут участие в развитии ДГПЖ, оказывает следующие эффекты при ХП: снижает образование медиаторов воспаления, на уровне органа-мишени – ПЖ проявляет противовоспалительное и вазопротектор-