

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

МАЗНИОГЛОВ АЛЕКСЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кравченко Александр Иванович,
доктор медицинских наук, доцент

*Экземпляр диссертации идентичен всем,
существующим у учёного
секретаря Диссовета Д 01.022.05*

Донецк 2022

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ I. Гонартроз у больных с сопутствующим сахарным диабетом второго типа (обзор литературы).....	14
1.1. Распространенность гонартроза и сахарного диабета в популяции, проявления гонартроза.....	14
1.2. Особенности метаболических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	18
1.3. Особенности иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	21
1.4. Лечение артроза коленного сустава и сахарного диабета второго типа.....	23
РАЗДЕЛ II. Методы исследования.....	33
2.1. Характеристика групп больных.....	33
2.2. Методы исследования.....	35
РАЗДЕЛ III. Особенности метаболических и иммунологических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	38
3.1. Расстройства углеводного, жирового и белкового обмена у обследованных пациентов.....	38
3.2. Особенности нарушения костного метаболизма у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	46
3.3. Выраженность окислительного стресса у обследованных больных.....	50
3.4. Особенности иммунологических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	54
РАЗДЕЛ IV. Оценка тяжести гонартроза и прогнозирование функциональной недостаточности суставов у больных гонартро-	

зом и сахарным диабетом.....	63
4.1. Метод балльной оценки клинико–рентгенологических признаков гонартроза и прогноз его тяжести на основании иммунологических показателей.....	63
4.2. Прогнозирование возникновения и тяжести гонартроза на основании биохимических показателей.....	69
РАЗДЕЛ V. Оценка эффективности глутоксима по иммунологическим и биохимическим параметрам у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	75
5.1. Влияние глутоксима на показатели иммунного статуса у пациентов с гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	75
5.2. Оценка метаболической активности глутоксима у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.....	82
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	91
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АОС – антиоксидантная система

ГА – гонартроз

ГПО – глутатионпероксидаза

ДК – диеновые конъюгаты

ИЛ – интерлейкины

Кат – каталаза

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

МДА – малоновый диальдегид

ОК – остеокальцин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТГ – паратиреоидный гормон

СД2 – сахарный диабет второго типа

СРБ – С-реактивный белок

СОД – супероксиддисмутаза

ТТГ – тиреотропный гормон

ФИ – фагоцитарный индекс

ФЧ – фагоцитарное число

ХС – холестерин

ЩФ – щелочная фосфатаза

CD – маркер лимфоцитов

Ig – иммуноглобулины

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Гонартроз (ГА), или артроз коленных суставов, является наиболее частым заболеванием суставов [11, 51, 121]. Он по частоте поражения суставов занимает второе место после коксартроза (деформирующего артроза тазобедренного сустава) [8, 21, 66]. Ведущее место в его клинической картине занимают боль и нарушение суставной функции [22, 34]. К ГА приводит дисбаланс анаболических и катаболических процессов в суставном хряще [33, 40, 128]. Продукты распада хондроцитов, коллагена и измененные протеогликаны вовлекаются в иммунопатологический процесс и приводят к синовиту [7, 43, 74]. В патогенезе ГА имеет значение комбинация воспалительных, дегенеративных и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, прогрессирование которых ухудшает качество жизни и становится причиной инвалидности больных [9, 45, 56]. Из-за высокой инвалидности растет частота артропластических операций, особенно у пациентов старше 65 лет. В Европе она составляет 0,5–0,7 на 1000 населения [32, 47, 62]. Важное социальное значение для Донбасса имеет ГА у шахтеров, возникающий после травмы, приводящий к синовиту с последующим прогрессированием воспалительно-дистрофического процесса [35, 96].

В настоящее время наряду с ростом частоты ГА у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом (СД2) [6, 27, 30]. Гипергликемия, свойственная СД2, ведет за счет гликозилирования к трансформации белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад иммунновоспалительных реакций [92, 123, 163]. Избыток глюкозы также вызывает снижение экспрессии м-РНК транспортёра глюкозы, усиление липолиза и активацию стрессовых гормонов [12, 161], что приводит к дальнейшему усилению инсулинорезистентности [145, 176]. Сама гипергликемия увеличивает производство провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18) [4, 134, 165, 170]. Выделяемые провоспалительные цитокины способствуют еще большему нарушению обменных процессов в хрящевой ткани [147].

Уточнение патогенеза ГА, сочетанного с СД2, оценка тяжести ГА и прогнозирование функциональной недостаточности коленных суставов в зависимости от нарушений отдельных видов обмена веществ и уровня цитокинов в крови представляют собой важную и недостаточно разработанную в научном плане медико–социальную проблему, от решения которой, в частности зависит совершенствование тактики оказания медицинской помощи пациентам.

Степень разработанности темы

При гонартрозе имеют место выраженные нарушения в углеводном, белковом и жировом обмене, из–за которого страдает костно–связочный аппарат опорно–двигательной системы [3, 37–42]. Между тем вопросы метаболических нарушений хрящевой и костной ткани при разной степени тяжести ГА и СД второго типа у больных с такой сочетанной патологией нуждаются в уточнении [36, 57, 61, 94]. В литературе недостаточно освещены вопросы, связанные с выраженностью свободно–радикального окисления и изменением антиоксидантной системы (АОС) у больных гонартрозом разной степени тяжести и сахарным диабетом второго типа, а также при сочетании ГА и СД2 [54, 55, 65]. Нуждаются в разработке критерии для оценки тяжести ГА, методики прогнозирования течения и совершенствование самой терапии ГА и СД2 [32, 43, 93, 95].

Нарушение иммунитета при ГА и СД2 имеют более высокую степень выраженности при тяжелых формах каждого заболевания [28, 69, 97]. Важным звеном слабой стороны иммунитета при этом является состояние нарушенной неспецифической резистентности, когда у полиморфноядерных гранулоцитов снижается хемотаксис, адгезия и непосредственный захват и внутриклеточное переваривание микроорганизмов и чужеродных антигенов [13, 59, 115, 117].

Применение иммуномодуляторов у больных ГА и СД2 оправдано, поскольку они входят в группу риска по иммунологической недостаточности. Однако количество исследований, в которых приведены данные об исследовании иммунокорректирующей терапии у пациентов с ГА и сопутствующим СД2, крайне ограничено [15, 39, 177]. Наше внимание привлёк препарат иммуномодулятор глутоксим в связи с тем, в спектре его действия значатся не только имму-

номодулирующие, но и гемостимулирующие, детоксицирующие, гепатопротекторные и другие эффекты [5, 48]. Применение глутоксима при ГА, сочетающемся с СД2, не изучено.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского травматологического центра (РТЦ) МЗ ДНР. Соискатель являлся соисполнителем темы НИР РТЦ МЗ ДНР « Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе».

Цель исследования: уточнить патогенез ГА, усовершенствовать критерии и методы оценки тяжести ГА и определить эффективность иммуномодулятора глутоксима у больных с ГА, сочетающемся с СД2 .

Задачи исследования:

1. Установить особенности нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа;

2. Выявить особенности нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

3. Дать оценку выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

4. Дать характеристику особенностям нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

5. Разработать метод балльной оценки клинико–рентгенологических признаков гонартроза и метод прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей, усовершенствовать диагностику его стадий у больных ГА и СД2.

6. Изучить влияние глутоксима на показатели углеводного обмена, а также клеточного и гуморального иммунитета у больных гонартрозом III–ей степени

тяжести и сахарным диабетом второго типа.

7. Изучить влияние глутоксима на показатели белкового, жирового обмена, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему крови, а также на костный метаболизм у больных ГА III–ей степени и СД2.

Объект исследования: метаболические и иммунные нарушения у больных ГА и СД2 и их коррекция глутоксимом.

Предмет исследования: клинические, рентгенологические, биохимические, иммунологические показатели тяжести гонартроза и СД2.

Методы исследования

Для достижения поставленной цели и выполнения научных задач использованы клинические (опрос, физическое обследование, расчет суставных индексов и амплитуды движений), рентгенологические (рентгенография коленных суставов), биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Для оценки показателей углеводного обмена у больных в сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы и гликозилированного гемоглобина, жирового обмена – содержание общего холестерина и его основных фракций (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Для определения показателей белкового обмена и соединительной ткани у всех больных в сыворотке крови изучали показатели гликопротеинов, в том числе их общую концентрацию, содержание общего белка и его фракций, гаптоглобина и С–реактивного белка (СРБ). Из показателей протеогликанов – концентрацию хондроитинсульфатов. Выявляли также конечный продукт белкового метаболизма мочевую кислоту. Метаболизм костной ткани изучали по показателям концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреоидного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), метаболита витамина D3 – (25(OH)D₃, С–терминального белкового фрагмента, образующегося в результате деградации коллагена I типа – β -CrossLaps, а также активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Для определения показателей окислительного стресса у всех больных в сыворотке крови определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), концентрацию диеновых

конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида (МДА), а также показатели АОС. Среди этих показателей измеряли концентрацию α -токоферола, активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter EPIXCS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция) с выявлением поверхностных маркеров лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$ (хелперы), $CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты), $CD19^+$ (В-лимфоциты), $CD56^+$ (естественные киллеры), $CD3^+$ -HLA-DR (Т-активные). Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α – 5–250 пг/мл; ИЛ-6 – 5,6–300 пг/мл; ИЛ-10 – 0–500 пг/мл.

Научная новизна полученных результатов. Проведенные исследования освещают в патогенезе ГА, СД2, ГА и СД2 новые стороны нарушений метаболизма углеводов, жиров, белков, соединительной и костной ткани, развивающегося окислительного стресса, а также нарушений на уровне звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа. Показано, что наиболее тяжелые нарушения в разных видах обмена и иммунной системе наблюдаются у пациентов с ГА III-ей степени тяжести и сахарным диабетом второго типа. Они служат основанием для назначения этим пациентам иммунокорригирующей терапии. Выявленный у больных гиповитаминоз D₃ требует устранения. Разработанные биохимические и иммунологические критерии тяжести ГА и состояния больных существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суста-

вов и могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

Уточнена иммунологическая и метаболическая активность иммуномодулятора глутоксима у больных ГА и СД2. Подтверждено, что в его иммунологическом механизме действия лежит активация Т–лимфоцитов и макрофагов, снижение числа В–лимфоцитов, угнетение продукции аутоантител и цитокинов. Эти эффекты снижают выраженность воспалительных процессов в организме, в том числе в тканях поджелудочной железы и коленных суставов, и величину гипергликемии. Показано, что глутоксим устраняет дисбаланс белковых фракций, снижает концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ, хондроитинсульфатов и β –CrossLaps. Глутоксим способствует нормализации показателей липидограммы. В наиболее яркой форме улучшение показателей липидного обмена характеризует величина коэффициента атерогенности, который у пациентов снижался на 33,6% ($p<0,05$). Впервые выявлен у препарата выраженный антиоксидантный эффект, заключающийся в снижении нарушений ПОЛ и в устранении дисбаланса между показателями ПОЛ и АОС.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. В работе уточнен патогенез ГА, в частности, показано, что гипергликемия, характерная для СД2, ее некомпенсированный характер, усугубляет воспалительный процесс и повреждения в суставах. При этом в сыворотке крови увеличивается дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, растет концентрация белков острой фазы – гликопротеидов, гаптоглобина, С–реактивного белка, увеличивается количество продуктов распада хрящевой и костной ткани – хондроитинсульфатов и β –CrossLaps. Ведущим звеном патогенеза ГА III–ей степени тяжести и сахарного диабета второго типа является гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на функцию коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Расстройства углеводного, жирового, белкового обмена, нарушения, обусловленные окислительным стрессом и патологией в иммунной системе способствуют формированию вторичных тканевых повреждений и инфекционных осложнений. Все изученные биохимические и иммунологические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Они у паци-

ентов могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии. Для практики имеют значение разработанные критерии тяжести ГА и состояния больных, которые существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суставов. Результаты оценки эффективности глутоксима у больных ГА III–ей степени тяжести и СД2 дают возможность использовать этот препарат в комплексной терапии больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гипергликемия у больных СД2 и ГА является отягчающим фактором патогенеза ГА. Она вызывает выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. Она угнетает метаболизм соединительной и костной ткани, способствует усугублению окислительного стресса и иммунной недостаточности.

2. Оценка тяжести ГА в баллах может быть осуществлена на основании учета клинико–рентгенологических признаков ГА (критерий Y). Такая оценка дополняет известные способы определения тяжести. Функциональная недостаточность и тяжесть поражения коленных суставов, в том числе у больных с сопутствующим СД2, может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, C–реактивного белка, метаболита витамина D₃, тироксина, β –CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ–1 β , ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО– α и коэффициента атерогенности.

3. Глутоксим способствует нормализации иммунологических показателей и показателей всех видов обмена. Он также имеет выраженный антиоксидантный эффект.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных

и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику консультативной поликлиники РТЦ МЗ ДНР, а также в педагогический процесс кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным исследованием автора. Диссертантом персонально проанализирована научная литература по исследуемой проблеме и проведен патентный поиск. В соответствии с поставленной руководителем диссертации целью работы для ее достижения соискателем сформулированы задачи и составлен план исследований. Диссертант самостоятельно вел больных ГА, проводил у них исследования биохимического и иммунного статуса, разработал методы оценки тяжести ГА, прогнозирования функциональной недостаточности коленных суставов, выполнил клиническую апробацию эффективности глутоксима у больных ГА и сопутствующим СД2. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку и внедрение результатов в практику. Им также самостоятельно написаны главы диссертации и автореферат. Диссертантом в работе не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на заседании общества травматологов–ортопедов МЗ ДНР, на совместном заседании кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета и отдела координации научных исследований и прогнозирования РТЦ МЗ ДНР. Основные положения диссертации были представлены на I-ом Республиканском съезде врачей 16-17 июня 2016 г., г. Донецк; международном медицинской форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 15-16 ноября 2017, г. Донецк; научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени», 4-5 октября 2018 г., г. Донецк; II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 14-15 ноября 2018, г. Донецк; III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 14-15 ноября 2019, г. Донецк; науч-

но-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени», посв. 100-летию проф. Т.А. Ревенко, 6-7 июня 2019 г., г. Донецк; II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019», 17-18 октября 2019 г. Донецк; V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 11-12 ноября 2021 г., г. Донецк.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, двое статей в сборниках и двое тезисов в материалах научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 131 страницах машинописного текста, состоит из вступления, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, глав описания результатов исследований, обобщения и анализа полученных результатов, выводов, списка использованных источников литературы, который содержит наименований (122 кириллицей и 84 латиницей). Диссертация иллюстрирована 18 рисунками и 11 таблицами.

РАЗДЕЛ I

Гонартроз у больных с сопутствующим сахарным диабетом второго типа (обзор литературы)

1.1. Распространенность гонартроза и сахарного диабета в популяции, проявления гонартроза

По данным Всемирной организации здравоохранения в последние годы увеличилась частота встречаемости и тяжесть течения деструктивно-дистрофических заболеваний суставов [9, 11, 121]. Остеоартрозы (ОА) – группа патологий с разной этиологией, но схожей клинической симптоматикой, морфологическими характеристиками и патогенетическими нарушениями, наиболее характерными из которых являются поражения субхондральной кости, капсулы, периартикулярных мышц, структуры хряща [33, 40, 74]. ОА является одной из главных причин нетрудоспособности, которые в 6,5 % случаев приводят к инвалидности пациентов [9, 32, 47, 56].

Постоянный болевой синдром, причины которого при ОА до конца не изучены, способствует снижению качества жизни, увеличению риска социальной изоляции и депрессии у больных [33, 128]. Широкая распространенность заболевания в популяции требует особого внимания травматологов-ортопедов к этой категории пациентов. По данным за 2021 год частота встречаемости ОА коленных и/или тазобедренных суставов среди жителей России от 18 лет и старше составила 13%. Поражения коленного сустава составляют около четверти случаев от популяции пациентов, страдающих ОА [22, 34]. По прогнозам ВОЗ, гонартроз в ближайшее десятилетие станет четвертой причиной инвалидности у женщин и восьмой причиной у мужчин в мире. Поэтому проблема эффективного лечения пациентов с гонартрозом касается не только медицинских, но и социально-экономических аспектов [47, 62].

К ГА приводит дисбаланс анаболических и катаболических процессов в

суставном хряще [33, 40, 128]. Продукты распада хондроцитов, коллагена и измененные протеогликаны вовлекаются в иммунопатологический процесс и приводят к синовиту [35, 96, 133]. В патогенезе ГА имеет значение комбинация воспалительных, дегенеративных и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, прогрессирование которых ухудшает качество жизни и становится причиной инвалидности больных [9, 45, 56] (рис. 1).



Рис. 1. Схема патогенеза остеоартроза (Дядык А.И. и соавт., 2012). ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ-1 интерлейкин 1, ММП – металлопротеиназы.

Из-за высокой инвалидности растет частота артропластических операций, особенно у пациентов старше 65 лет. В Европе она составляет 0,5 – 0,7 на 1000 населения [32, 47, 62]. Важное социальное значение для Донбасса имеет ГА у шахтеров, возникающий после травмы, приводящий к синовиту с последующим прогрессированием воспалительно-дистрофического процесса [35, 96, 135].

В настоящее время наряду с ростом частоты ГА у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом (СД2) [6, 27, 30]. В мире 146,8 млн людей страдают СД 2, который в большинстве случаев развивается у больных с

метаболическими нарушениями [3, 79]. В России 8 млн человек страдает СД 2 [50, 92]. Распространенность ИБС у больных с СД 2 в 2–4 раза превышает таковую у пациентов без нарушений углеводного обмена [17, 147]. При этом риск развития инфаркта миокарда возрастает 6–10 раз, а инфаркта головного мозга в 4–7 раз. Смертность этих больных в 2,3 раза выше, чем среди остального населения [11, 38].

Метаанализ ряда проспективных исследований (IRAS, MCDC и SAHS) свидетельствует о высоком риске развития СД 2 у больных метаболическим синдромом (МС). В течение первых 5 лет СД2 диагностировался в 40% случаев, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с нарушением толерантности к глюкозе без метаболических нарушений. При этом, у больных МС без нарушений углеводного обмена риск формирования СД2 был в 3 раза выше по сравнению со здоровыми людьми [29, 76]. По мнению ряда авторов, основными факторами, определяющими развитие СД у больных МС принадлежит алиментарному ожирению. Известно, что у пациентов с ожирением I степени риск развития нарушений углеводного обмена и СД 2 возрастает в 2–5 раз, при ожирении II степени этот показатель возрастает в 10 раз, а при ожирении III степени – в 30–40 раз [3, 79]. Ожирение также является биомеханическим фактором риска развития, прогрессирования и предиктором манифестации ГА [28, 104, 121].

Известно, что ГА никогда не возникает внезапно. Первый симптом, возникающий задолго до разгара болезни, – незначительные боли в колене при ходьбе, усиливающиеся при подъёмах и спусках по лестнице. Неприятные ощущения, как правило, появляются в начале движения, исчезают после непродолжительной прогулки, а после длительной нагрузки на сустав – возвращаются вновь [57, 90, 99].

Со временем, если артроз не лечить, симптомы усугубляются – боль становится непрерывной, движения в коленном суставе все больше ограничиваются, а колено увеличивается в размерах [2, 148].

Степени ГА. Выделяют три степени артроза коленного сустава (рис. 2):

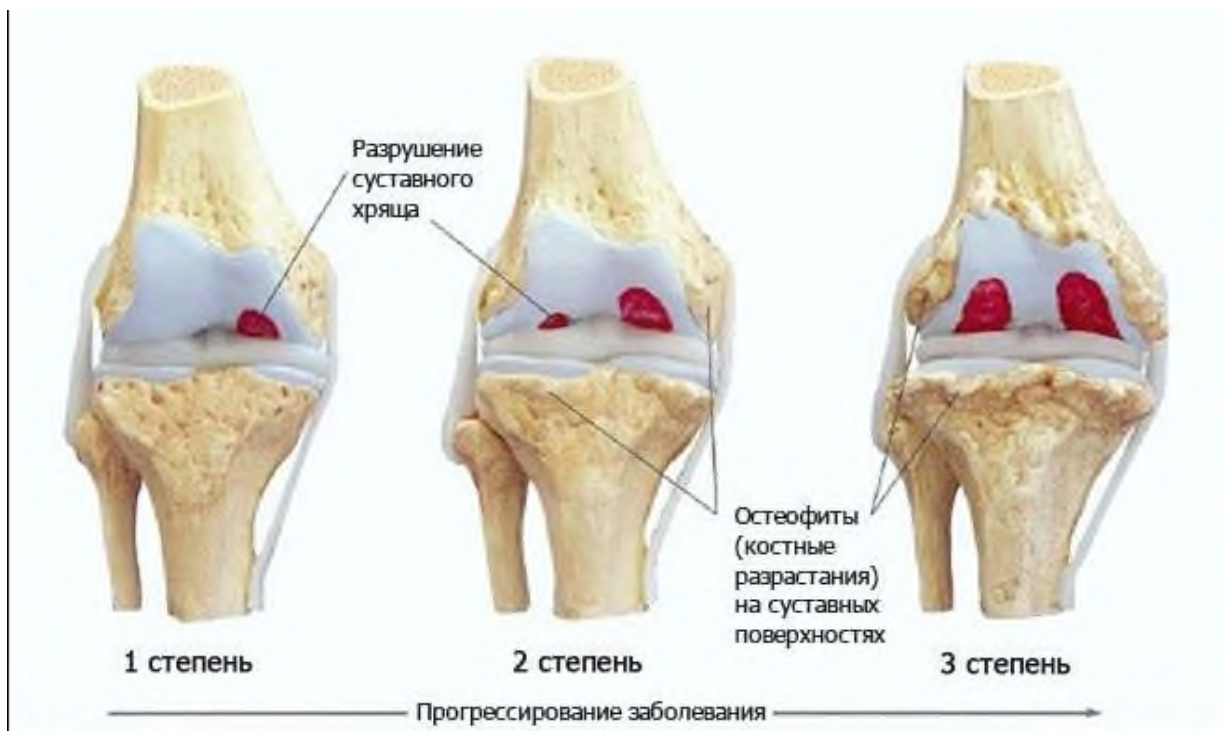


Рис. 2. Степени развития гонартроза коленного сустава.

1 степень – это состояние, определяемое от первых симптомов болезни до появления костных деформаций, которые заметны при осмотре или на рентгеновских снимках. При этом колено за счет скопления жидкости в суставе может изменить свою форму (это явление называется синовитом).

1 степень гонартроза преимущественно характеризуется болью разной интенсивности, возникающей при движении.

2 степень артроза коленного сустава сопровождается неприятными ощущениями при малейших нагрузках, хрустом в колене при ходьбе и приседаниях и уменьшением подвижности сустава. На рентгене видны разрастания костной ткани по краям сустава и сужение суставной щели. Внешне колено при 2 степени гонартроза также выглядит деформированным и увеличенным в размерах.

При 3 степени ГА хрящевой ткани внутри сустава почти не остается, а при тяжелой форме остеоартроза кости срастаются между собой, что приводит к полной обездвиженности больной ноги. Человеку с таким заболеванием сложно принять положение, в котором боль стихает – нарушается сон, а без костыля или

палки передвигаться становится невозможно [110, 119].

1.2. Особенности метаболических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

При гонартрозе все ткани и клетки сустава вовлечены в патологический воспалительный процесс, при этом расстройства метаболизма, окислительный стресс, дисбаланс процессов репарации и деградации матрикса хряща, митохондриальная дисфункция и апоптоз хондроцитов являются патогенетическими факторами развития дегенеративно-дистрофического процесса в суставе [22, 51, 154]. Хроническое синовиальное воспаление в свою очередь приводит к прогрессированию деструкции хряща и имеет значение для развития болевого синдрома [7, 43]. При ГА и СД2 дезинтеграция физиологических механизмов, происходящая в результате системного воспаления, может в свою очередь приводить к значительным нарушениям обменных процессов во всех тканях и органах, что является ключевым звеном патогенеза последующих расстройств, в значительной мере определяя их патологическую программу и скорость репаративных процессов в поврежденных суставах и поджелудочной железе [22, 33, 159, 163] (рис. 3).

При ГА и СД2 имеют место выраженные нарушения в углеводном, белковом и жировом обмене, из-за которого страдает костно-связочный аппарат опорно-двигательной системы [1, 3, 42, 56, 165]. Гипергликемия, свойственная СД2, ведет за счет гликозилирования к трансформации белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад иммунновоспалительных реакций [6, 57, 168]. Избыток глюкозы также вызывает снижение экспрессии м-РНК транспортёра глюкозы, усиление липолиза и активацию стрессовых гормонов [37, 170], что приводит к дальнейшему усилению инсулинорезистентности [29].

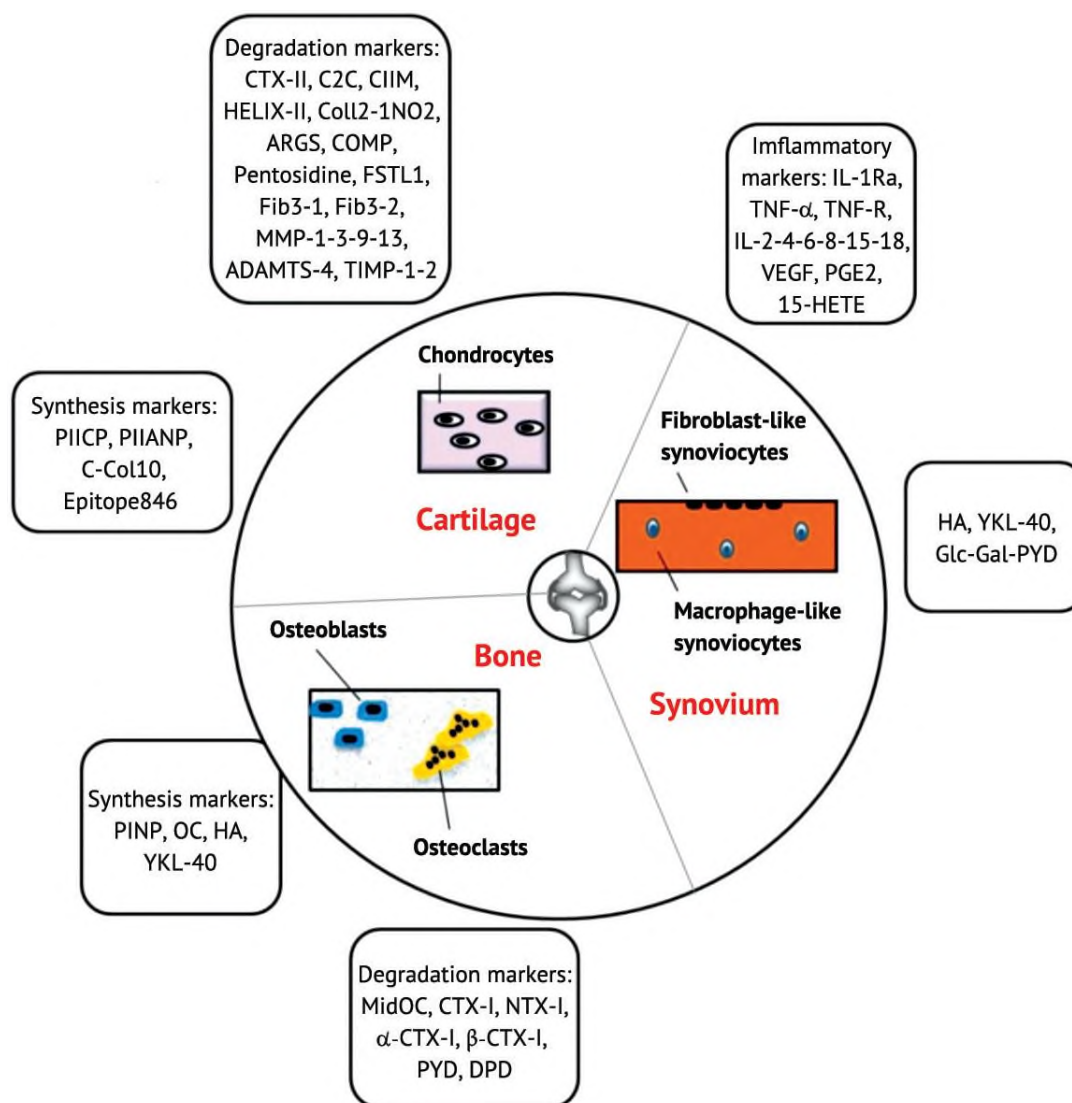


Рис. 3. Схема молекулярных основ патогенеза остеоартроза (Nguyen L.T. et al., 2017): degradation markers – маркеры деградации, pentosidine– пентозидин, inflammatory markers – маркеры воспаления, synthesis markers – маркеры синтеза, epitope 846 – эпитоп 846, chondrocytes – хондроциты, cartilage – хрящ, fibroblast-like synoviocytes – фибробластоподобные синовиоциты, macrophage-like synoviocytes– макрофагоподобные синовиоциты, synovium – синовиальная оболочка, bone – кость, osteoclasts – остеокласты, osteoblasts – остеобласты.

Сама гипергликемия увеличивает производство провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18) [4, 167, 171]. Известно, что цитокины регулируют функции хондроцитов, остеобластов и остеокластов, ответственных за ремоделирование костной ткани [7, 22, 172].

Провоспалительные цитокины отвечают за повышенный синтез и экспрессию матриксных металлопротеиназ в суставных тканях. Хондроциты, синовиоциты и другие клетки сустава способны изменять метаболизм в ответ на действие цитокинов (TNF- α , IL-1, -6, -2, -7, -15) и хемокинов [31, 177, 179]. Современная концепция патогенеза артроза предполагает существенную роль хронического синовиального воспаления, которое приводит к прогрессированию деструкции хряща и имеет значение для развития болевого синдрома. Данные литературы свидетельствуют, что IL-1 β и, возможно, TNF- α , - главные медиаторы деструкции суставных тканей при артрозе [8, 10, 19, 180].

Между тем вопросы метаболических нарушений хрящевой и костной ткани при разной степени тяжести ГА и СД второго типа у больных с такой сочетанной патологией нуждаются в уточнении.

Немаловажным в развитии ГА у больных СД2 является снижение антиоксидантной тканевой защиты [54, 189]. В наибольшей степени такое снижение формируется у больных с висцеральным ожирением. При этом, чем больше степень алиментарного ожирения, тем более значительными являются указанные нарушения [56, 202]. Потребление перекисей и других продуктов перекисидации при заболеваниях коленных суставов и поджелудочной железы может нарушаться, метаболиты способны накапливаться в тканях и биологических жидкостях, что приводит к их серьезным морфофункциональным изменениям [65, 81, 193]. В связи с важной ролью перекисного окисления в патогенезе ГА и СД2 определение продуктов этого процесса в биологическом материале имеет все возрастающее диагностическое и прогностическое значение [80, 195]. В настоящее время выявленные особенности в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у больных с ОА тазобедренного и коленного суставов применяются в разработанных алгоритмах прогнозирования и диагностики нестабильности эндопротеза [73, 85, 199]. Однако в современной литературе практически нет сведений о разработке прогностических критериев тяжести ГА и степени функциональной недостаточности коленных суставов, основанных на показателях, отражающих

метаболические процессы. В литературе недостаточно освещены вопросы, связанные с выраженностью свободно-радикального окисления и изменением антиоксидантной системы (АОС) у больных гонартрозом разной степени тяжести и сахарным диабетом второго типа, а также при сочетании ГА и СД2. Нуждаются в разработке критерии для оценки тяжести ГА, методики прогнозирования течения и совершенствование самой терапии ГА и СД2 [68, 70, 86]. Исследования в этом направлении являются актуальными и перспективными, необходимость их внедрения в практику не вызывает сомнений.

1.3. Особенности иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Процессы дегенерации хрящевой ткани и развитие воспалительных изменений в суставных и околосуставных тканях на современном этапе все чаще связывают с иммунологическими нарушениями [33, 40, 128]. В частности, установлено, что важнейшим звеном в патогенезе заболевания является дисбаланс цитокинов [9, 45, 56, 116].

Нарушения в звеньях иммунной системы при СД2 имеют разные механизмы. В этих механизмах снижению активности и числа Т-лимфоцитов, фагоцитов и дисиммуноглобулинемии отводится важная роль [41, 57, 63, 113].

Большинством авторов отмечается снижение количества Т-лимфоцитов у больных СД как первого, так и второго типа [14, 59, 120]. Кроме того, отмечается снижение количества клеток, имеющих фенотип CD3⁺/CD4⁺ и, как следствие, коэффициента CD4⁺/CD8⁺ [41, 60, 87, 112].

При изучении вопросов, связанных с иммунодефицитом, прослеживается интересный факт: в иммунограмме страдающих СД2 пациентов имеет место низкая функциональная активность фагоцитов вне зависимости от стадии фагоцитоза. Она наиболее показательна у больных СД2 в фазе декомпенсации [49, 71, 115]. Установлено, что полиморфноядерные гранулоциты, у таких

больных отличаются пониженным хемотаксисом [72, 122]. Кроме того, нарушается адгезия и непосредственный захват микроорганизмов во внутрицитоплазматические вакуоли клеток: увеличение секреции энзима сиалидазы вместе с соответствующим уменьшением синтеза сиаловой кислоты в клеточной стенке нейтрофила, приводит к дефекту лектиновых рецепторов (p150, 95; LFA-1) [92, 111]. В следствие чего фагоцит утрачивает возможность идентификации цели, что в свою очередь приводит к сбою привычного механизма фагоцитирования [77, 115].

При оценке уровня иммуноглобулинов сыворотки крови больных СД одни авторы указывают на снижение содержания IgG и IgA по сравнению с нормой [18, 128], в тоже время их коллеги не отмечают подобных сдвигов, а наоборот фиксируют периодическую склонность к увеличению уровня IgG [14, 25, 130].

Провоспалительные цитокины выполняют защитную функцию, так как организуют доставку в очаг инфекции дополнительного количества эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогенов [7, 32, 131]. В то же время важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы в очаге воспаления работают локально, а их системное действие не повышает эффективности противоинфекционного иммунитета [16, 31, 140]. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у больных ГА и СД2 мало изучен.

Выше перечисленные изменения в иммунной системе проявляются в той или иной степени в зависимости от формы СД2, а также имеют более высокую выраженность в области воспаления коленных суставов [19, 36, 142]. Указанные слабые стороны иммунитета в виду своей колоссальной значимости тщательно изучаются, тем не менее, многие аспекты клеточного иммунитета и неспецифической сопротивляемости у больных с СД2 и ГА и по сей день остаются неизведанными.

1.4. Лечение артроза коленного сустава и сахарного диабета второго типа

Диагностика гонартроза, требует дальнейшего соответственно подхода к лечению. При этом необходимо учитывать не только жалобы пациента, но и сопутствующую патологию. Оптимальным вариантом является лечение ГА в специализированной ортопедической клинике, где также доступен широкий арсенал и физиотерапевтических методик [1, 12, 75].

Лекарственные препараты в лечении гонартроза важны в ситуациях, когда требуется экстренно снять симптомы острой боли и уменьшить воспаление. С этой целью врачи назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): диклофенак, индометацин, нимесулид и другие. Для борьбы с тяжелым воспалительным процессом назначаются стероиды, а для улучшения состояния хрящевой ткани – хондропротекторы и сосудорасширяющие лекарства. Все эти препараты прописывают как в таблетированной форме, так и в виде кремов, мазей, инъекционных растворов [2, 64, 108] рис. 4).

Отдельного упоминания заслуживает метод плазмолифтинга – введение обогащенной тромбоцитами плазмы крови пациента в пораженный артрозом коленный сустав. Эта методика успешно применяется в спортивной медицине, где особое внимание уделяется быстрому восстановлению опорно-двигательного аппарата [22, 75].



Рис. 4. Алгоритм консервативных методов лечения гонартроза.

Операционные вмешательства различной степени инвазивности призваны не только облегчить симптомы болезни, но и устранить ее причины [47, 67]. Чтобы избавиться от лишней жидкости в полости сустава, хирурги прибегают к пункции – такое малоинвазивное вмешательство уменьшает воспаление и восстанавливает подвижность колена [62, 110].

Если артроз требует проведения хирургической операции (обычно – при 2 степени тяжести), она может быть выполнена эндоскопически – эта методика не требует рассечения полости сустава, а все манипуляции осуществляются тонкими гибкими инструментами под контролем микровидеокамеры.

Артроскопия подразумевает очистку суставных поверхностей от фрагментов разрушенной хрящевой ткани [47].

Околосуставная остеотомия – более травматичное вмешательство. В ходе операции одна из костей, формирующих коленный сустав, распиливается, а затем фиксируется вновь, но уже под другим углом. Такой подход позволяет перераспределить нагрузку на колено, что снижает болевой синдром и повышает подвижность колена. Околосуставная остеотомия применяется обычно при 1 и 2 степени остеоартроза коленного сустава [1, 47].

Эндопротезирование подразумевает замену коленного сустава на биосовместимую конструкцию, обеспечивающую прежний объем движений. Это сложное хирургическое вмешательство требует продолжительной реабилитации, поэтому, как правило, на него решаются пациенты с 3 степенью гонартроза [40, 88, 166].

Консервативное лечение. Практика показывает, что физиотерапевтические и кинезиологические методы, а также изменение образа жизни приводят к ощутимому улучшению, с минимизацией использования фармацевтических препаратов [45, 91, 118].

Конечный результат лечения зависит от правильной классификации пациента к определённому типу хирургического лечения, правильность самой операции, и узко направленной профессиональной реабилитации [8, 51, 93].

Выбор метода зависит от размера и локализации дефекта. Большие полости обычно лечатся аутологичной трансплантацией хондроцитов или костно-хрящевой трансплантацией аллогraftа, оба эти метода требуют выполнения открытых надрезов. Более мелкие дефекты в специфических местах могут быть подвергнуты лечению с помощью техник стимуляции костного мозга, аутологичными вживлениями хондроцитов и костно-хрящевой аутооттрансплантации. Используются также внутрисуставные инъекции, которые выполняют под контролем УЗИ. Эти инъекции содержат факторы роста и стволовые клетки [53, 88, 203].

Актуальность поиска новых подходов к терапии ГА обусловлена

многофакторностью патогенетических механизмов, отсутствием взаимосвязи между рентгенологической стадией заболевания и его клиническими проявлениями, обращением пациентов за помощью на поздних этапах и отсутствием чётких критериев этиотропной фармакотерапии [25, 89, 98].

При назначении лечения по поводу СД2 у пациентов с ГА следует всегда учитывать три существенных аспекта. Главное необходимо оптимизировать механизмы регулирования уровня сахара в крови [27, 92, 198]. Этого можно достичь путем изменения образа жизни и путем коррекции с помощью медикаментозной терапии [57, 187]. В некоторых случаях удастся улучшить состояние пациента путем использования симптоматической терапии соответствующими лекарственными препаратами центрального действия. Третий существенный аспект – блокирование патологических метаболических процессов, например, выработки AGE-продуктов, бенфотиамином. Этот важный биологический фактор можно использовать для профилактики осложнений СД2 и развития отдаленных последствий [28, 144, 196].

Основное правило выбора тактики лечения СД2 заключается в том, что гликемические цели и лечение, направленные на понижение уровней глюкозы, должны быть индивидуализированы в соответствии с характеристиками пациента. Главная цель лечения – максимальное сокращение сердечно-сосудистого риска [29, 160, 173].

Препаратом первого выбора в большинстве случаев является метформин. Он снижает продукцию глюкозы печенью и инсулинорезистентность, повышает активность транспортёров глюкозы и ее поглощение мышцами, снижает плазменную концентрацию свободных жирных кислот, ингибирует всасывание глюкозы в тонкой кишке, активирует фибринолиз и уменьшает агрегационные свойства тромбоцитов посредством снижения ингибитора активатора плазминогена-1 [10, 178]. Использование метформина не приводит к прибавке веса пациента, не повышает риск развития гипогликемии. Препарат дешев, он способствует благоприятному сердечно-сосудистому прогнозу, в частности снижению риска инфарктов миокарда и смертности, что позволяет считать его

«золотым стандартом» в лечении СД2. Также прием метформина приводит к снижению риска возникновения рака различных локализаций и смертности от него [34, 92, 181].

Препараты сульфанилмочевины (СМ) традиционно являются наиболее часто назначаемыми оральными антигипергликемическими препаратами после метформина [1, 147, 198].

Механизм действия препаратов СМ заключается в стимуляции секреции инсулина благодаря закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов на β -клетках. Связывание препаратов СМ с рецепторами мембраны β -клеток приводит к генерации аденозинтрифосфата (АТФ) и закрытию АТФ-чувствительных K^+ -каналов. Последующее повышение внутриклеточного калия способствует деполяризации мембраны β -клетки, открытию вольтаж-чувствительных Ca^{++} -каналов, проникновению в клетку ионов кальция и повышению его концентрации, что стимулирует высвобождение инсулина в результате экзоцитоза [124, 197].

Препараты СМ не способны стимулировать синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы, они лишь содействуют его выделению [127, 199]. При длительном применении данных препаратов прогрессирующе уменьшается содержание инсулина в β -клетках на фоне снижения их секреторной активности, т. е. истощаются запасы эндогенного инсулина, что обуславливает необходимость проведения инсулинотерапии для компенсации углеводного обмена [123]. Наиболее эффективным препаратом с минимальной частотой побочного действия (гипогликемии) из группы СМ является глимепирид [92, 197].

Для нормализации прандиальной гликемии могут быть использованы глиниды (репаглинид, натеглинид), которые стимулируют секрецию инсулина подобно препаратам СМ. Глиниды теоретически имеют преимущества в сравнении с препаратами СМ, т. к. обладают более коротким действием и лучше контролируют постпрандиальную гликемию [92, 198].

В последнее время для лечения СД2 стали широко применяться

тиазолидиндионы (ТЗД) – активаторы рецепторов ядерных пероксисомных пролифераторов гамма (PPAR- γ), или синтетические лиганды сенситайзеры, которые повышают чувствительность к инсулину через изменение транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и в меньшей степени липидов. Это при сохранении остаточной инсулиновой продукции ведет к повышению транспорта глюкозы и свободных жирных кислот через стенки сосудов в ткань [27, 92]. В настоящее время в России разрешён к использованию один препарат ТЗД – пиоглитазон [29, 76].

Существуют и другие группы сахароснижающих препаратов, но их обзор в данной главе мы не даём в виду их редкого применения.

С целью сохранения контроля гликемии и предупреждения развития осложнений диабета необходимо постоянное усиление сахароснижающей терапии и применение комбинаций препаратов [88, 92, 151]. Следует понимать, что определение двойной и тройной терапии подразумевает возможность комбинаций препаратов различных классов. Принципы составления комбинаций основаны на выборе препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза СД2 [1, 76]. Метформин, ТЗД, ингибиторы альфа-глюкозидаз можно комбинировать с любым агентом сахароснижающей терапии. Существующие ограничения распространяются на совместное использование препаратов СМ и глинидов [29, 92, 198].

Помимо контроля уровня сахара в крови для усиления защиты кровеносных сосудов следует обеспечить эффективный контроль артериального давления и уровня липидов в крови [28, 88]. При этом надо учитывать, что прием некоторых противодиабетических лекарственных препаратов также может отрицательным образом влиять на состояние кровеносных сосудов. Например, метформин снижает уровни витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Указанные витамины отвечают за регуляцию метаболизма гомоцистеина. Повышенная концентрация гомоцистеина в крови может в свою очередь привести к повреждению стенок кровеносных сосудов [34, 57].

В XXI веке взгляды на лечение ГА и СД2 подверглись некоторой

коррекции. Пусковым механизмом этому послужили как неудовлетворительные результаты оперативного лечения ГА, так и передовые диагностические достижения с современными методами лечения [1, 76, 158]. В настоящее время считается, что хирургический этап лечения ГА должен быть максимально отсроченным, уступая ведущую роль адекватному обследованию пациента в тандеме с эффективным комплексным консервативным лечением. При этом в состав комплексной терапии рационально включать иммунокорректоры, поскольку комбинация изменений факторов естественной устойчивости у больных с ГА и СД2 препятствует формированию полноценной иммунной реакции в ответ на активность инфекционных агентов [18, 108, 114, 182].

Известно, что лечение антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми средствами будет малоэффективным у лиц с исходно пониженной функциональной активностью иммунной системы. В связи с этим оправдано использование препаратов, стимулирующих иммунологическую реактивность и тем самым повышающих эффективность антимикробной терапии [15, 25, 111, 173].

Иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, восстанавливающие при применении в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) [5, 18, 114, 174]. Иммуотропные препараты не обладают абсолютно селективным действием, однако, различаются по преимущественному влиянию на то или иное звено иммунной системы в зависимости от механизма развиваемого эффекта.

Выделяют следующие уровни воздействия иммуотропных препаратов на [87, 122]:

1. Процессы пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников;
2. Транспорт клеток из первичных лимфоидных органов во вторичные, из лимфоидных органов в кровь, из кровяного русла в ткани;
3. Процессы презентации и распознавания антигена, на последующую активацию и клональную экспансию клеток;
4. Функциональную активность иммунокомпетентных клеток, на их

секреции цитокинов;

5. Экспрессию цитокиновых рецепторов или на пути передачи сигнала от рецептора к ядру клетки, на факторы транскрипции.

Применение иммуномодуляторов при воспалительных процессах у больных СД2 оправдано, поскольку они входят в группу риска по иммунологической недостаточности. Однако количество исследований, в которых приведены данные об использовании иммунокорректирующей терапии у пациентов с ГА или СД2 крайне ограничено.

В литературе имеются лишь единичные сообщения об опыте коррекции иммунологических нарушений у больных СД2 с применением таких иммуномодуляторов, как декарис, тимозин, тималин, Т-активин, ликопид, полиоксидоний и ронколейкин [15, 25, 39, 114].

Опыт практического использования ронколейкина в различных клинических ситуациях показал, что при лечении данным препаратом не только восстанавливается количество иммунокомпетентных клеток, но и увеличивается их функциональная активность: повышается цитотоксичность специфических Т-лимфоцитов, а также естественных киллеров и активированных моноцитов; усиливается способность различных клеток к синтезу цитокинов; повышается способность плазматических клеток секретировать иммуноглобулины большинства изотипов, и, наконец, возрастает устойчивость клеток к программированной клеточной гибели – апоптозу [15, 125, 172].

Ронколейкин и полиоксидоний считаются наиболее эффективными, если пациенту показана экстренная санация гнойного очага без возможности проведения полноценной предоперационной подготовки. Данные препараты достаточно широко применяются при тяжелой сочетанной травме, огнестрельных ранениях, хирургической анаэробной неклостридиальной инфекции, перитоните [5, 18, 87, 122].

В линейке пептидных биорегуляторов важное место занимает глутоксим. Глутоксим оказывает иммуномодулирующее, гемостимулирующее, детоксицирующее, гепатопротекторное действие, подавляет лекарственную

устойчивость опухолевых клеток к антибиотикам антрациклинового ряда, алкилирующим средствам; позволяет преодолеть лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к изониазиду, ассоциированную с генами *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы) [18, 48, 192].

Иммуномодулирующее действие глутоксима обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций зависимые сигнальные пути макрофагов [5, 89]. Гемостимулирующее действие препарата обусловлено рецептор-опосредованным усилением костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза [48, 118]. Действие на клетки-предшественники разных линий форменных элементов крови опосредовано функционированием MAP- и инозитол киназной системами, приводит к повышению устойчивости дифференцирующихся гемопоэтических клеток, восстанавливает их чувствительность к действию эндогенных факторов гемопоэза [18, 41, 48].

Детоксицирующий и гепатопротекторный эффекты глутоксима обусловлены рецептор-опосредованным усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, включая глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, обеспечивающих защиту клеточных структур от токсического действия радикалов [5, 41, 48].

Однако эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при ГА и сопутствующем СД2 в специальной литературе не отражена.

Таким образом, подводя итог обзора литературы, можно заключить, что в патогенезе развития ГА и СД2 изменения характера метаболизма и иммунного статуса пациента играют одну из ведущих ролей. В свою очередь данный факт обязывает уделять особое внимание своевременному выявлению расстройств обменных процессов и иммунологических нарушений, а также их прогнозу и коррекции. Нуждаются в разработке критерии для оценки тяжести ГА, методики

прогнозирования течения и совершенствование самой терапии ГА и СД2. Исследования в этом направлении являются актуальными и перспективными, необходимость их внедрения в практику не вызывает сомнений. Недостаточная эффективность большинства иммуномодуляторов при ГА и СД2 побудила нас на поиски новых средств, дающих возможность клиницистам лучше контролировать течение воспалительного процесса. Эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при ГА и сопутствующем СД2 в специальной литературе не отражена. Поэтому нами проведена оценка эффективности глутоксима в комплексном лечении ГА и СД2.

РАЗДЕЛ II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп больных

Результаты исследования базируются на оценке клинических, рентгенологических, биохимических и иммунологических показателей пяти групп больных (n=397).

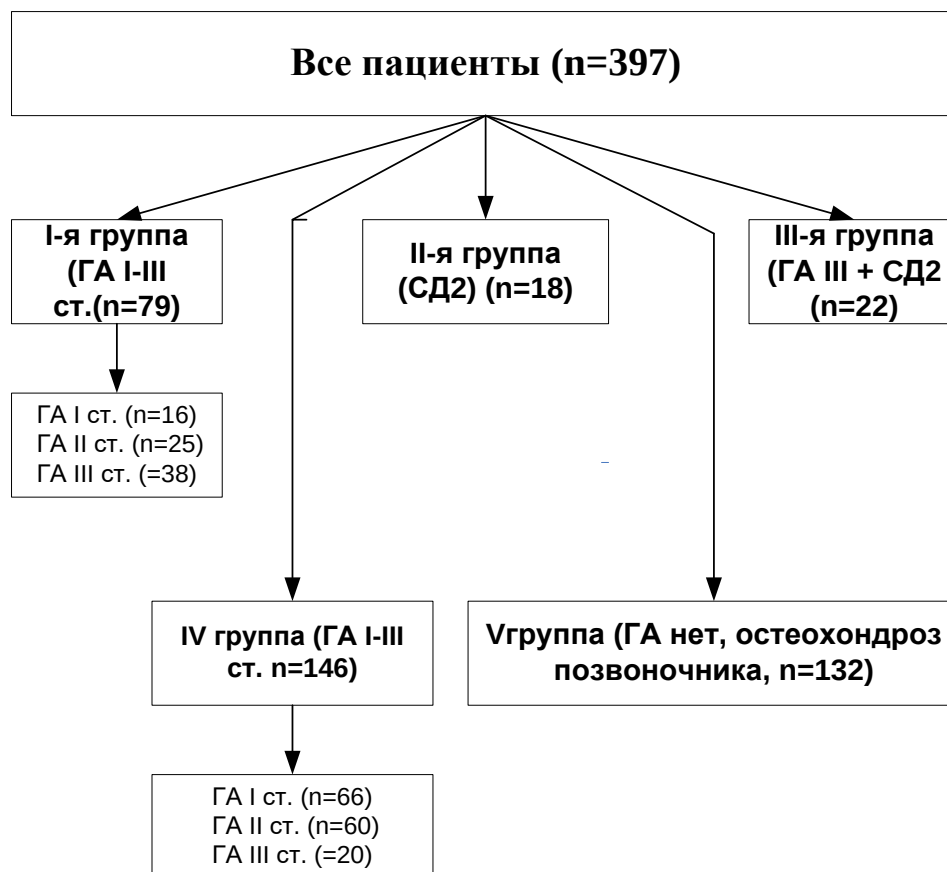


Рис. 2.1. Распределение пациентов по группам обследования и лечения (объяснения в тексте).

У больных первой группы (n=79) был выявлен ГА I–III степени тяжести (что также соответствует стадиям болезни). Первая степень тяжести ГА была у 16, вторая – у 25, а третья у 38 человек. У больных второй группы (n=18) диагностирован СД2. Эта группа людей была набрана из сотрудников Республиканского травматологического центра (РТЦ) МЗ ДНР. Больные СД2

получали таблетированные сахароснижающие препараты (метформин, глимепирид). У больных третьей группы ($n=22$) выявлена третья степень тяжести ГА и СД2. По поводу СД2 пациенты также получали таблетированные сахароснижающие препараты. Средний возраст больных первой группы составил $47,5 \pm 3,7$ года, второй – $50,2 \pm 4,1$ года, третьей – $55,6 \pm 2,8$ года. По возрасту и полу различий в этих группах не было.

При разработке метода балльной оценки балльной оценки клинко-рентгенологических признаков гонартроза и прогноза его тяжести на основании лабораторных показателей использованы результаты анализа историй болезни еще двух групп больных. У больных четвертой группы ($n=146$) имел место гонартроз I–III степени тяжести (что также соответствует стадиям болезни). У больных пятой группы ($n=132$) гонартроза не было. Они обращались в поликлинику в основном по поводу проявлений остеохондроза позвоночника. У больных гонартрозом I степень тяжести была в 45,3% ($n=66$), II степень – в 41,0% ($n=60$), III степень – в 13,7% ($n=20$). Средний возраст больных первой группы составил $48,7 \pm 4,3$ года, второй группы – $44,6 \pm 3,9$ года. Соотношения между работающими, пенсионерами и больными, имевшими «не рабочие» группы инвалидности в других группах были примерно одинаковыми и составил 30, 50 и 20% соответственно.

Пациенты находились на стационарном лечении в клиниках НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2006–2021 гг.

Все пациенты третьей группы с ГА III степени тяжести и СД2 ($n=22$) до назначения иммунокорректирующей терапии получали обезболивающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств и таблетированные сахароснижающие препараты, в основном метформин и глимепирид. В качестве иммуномодулятора больным после обследования был назначен глутоксим (ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия, г. Санкт-Петербург). Согласно инструкции препарат вводили внутримышечно ежедневно в дозе 10 мг

в течение 30 дней.

2.2. Методы исследования

В работе использованы клинические (опрос, физическое обследование, расчет суставных индексов и амплитуды движений), рентгенологические (рентгенография коленных суставов), биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

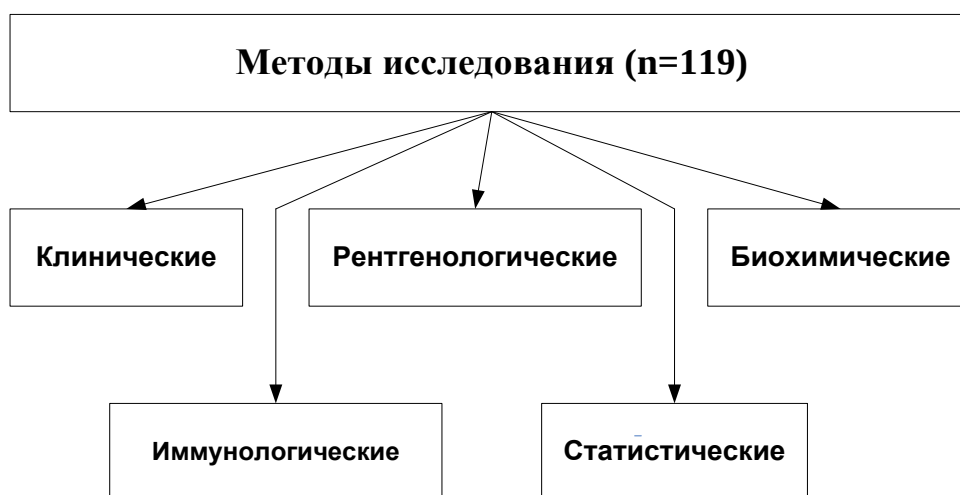


Рис. 2.2. Методы исследования использованные в работе.

Для оценки показателей углеводного обмена у больных в сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы и гликозилированного гемоглобина [18].

Содержание общего холестерина и его основных фракций (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) изучали с помощью метода ферментативного анализа [44]. Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли по формуле:

$$КА = (О_{хл} - ЛПВП) / ЛПВП,$$

Где: $О_{хл}$ – концентрация в сыворотке крови общего холестерина в ммоль/л;

ЛПВП – концентрация в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности (ммоль/л).

Для определения показателей белкового обмена и соединительной ткани у

всех больных в сыворотке крови изучали показатели гликопротеинов, в том числе их общую концентрацию, содержание общего белка и его фракций, гаптоглобина и С-реактивного белка (СРБ). Из показателей протеогликанов – концентрацию хондроитинсульфатов. Выявляли также конечный продукт белкового метаболизма мочевую кислоту.

Метаболизм костной ткани изучали по показателям концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреоидного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), метаболита витамина Д3 - (25(ОН)D3, С-терминального белкового фрагмента, образующегося в результате деградации коллагена I типа - β -CrossLaps, а также активности щелочной фосфатазы (ЩФ). При нахождении биохимических показателей в сыворотке крови применяли методы колориметрии (определение ЩФ, кальция, фосфора, белка и фракций, мочевой кислоты) [24], иммунотурбидиметрии (исследование гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ) [44], хемолюминесцентного иммуноанализа (индикация остеокальцина, ПТГ, ТТГ, Т4, β -CrossLaps [44, 129].

Для определения показателей окислительного стресса у всех больных в сыворотке крови определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида (МДА), а также показатели АОС. Среди этих показателей измеряли концентрацию α -токоферола, активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Концентрацию ДК детектировали, используя метод Стальной И.Д. [20], МДА – по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. [103]. Активность Кат осуществляли по Королюку М.А. и соавт. [23, 52], СОД и ГПО по методикам [44, 126, 137, 206]. Концентрацию α -токоферола определяли по [72, 73].

Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлуориметре «Beckman Coulter EPIXCS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция) с выявлением поверхностных маркеров лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ (хелперы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD19⁺ (В-лимфоциты), CD56⁺ (естественные киллеры), CD3⁺-HLA-

DR (Т-активные). Концентрацию иммунных клеток определяли в мкл [113].

Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [111]. Количество фагоцитирующих нейтрофилов рассчитывали в 1 мкл периферической крови с учетом абсолютного числа лейкоцитов и доли сегментоядерных нейтрофилов. В качестве тест-системы для оценки способности фагоцитов генерировать кислородные радикалы использовали краситель нитросиний тетразолий (НСТ-тест) для борьбы с инфекционными агентами.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле [118].

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α – 5-250 пг/мл; ИЛ-6 – 5,6-300 пг/мл; ИЛ-10 – 0-500 пг/мл [83]. Кровь для анализа брали в утренние часы (с 8.00 до 10.00).

В качестве контрольной группы использованы данные биохимических показателей крови практически здоровых людей – доноров крови (n =20). По показателям пола и возраста группы пациентов и контроля не различались.

Забор крови для биохимических исследований проводили в первый день обращения больных за медицинской помощью, а у пациентов с ГА III степени тяжести и СД2 (n=22) и по окончании курса иммунокорректирующей терапии.

При статистической обработке клинических и биохимических данных применяли методы вариационной статистики [84]. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при соответствующей степени свободы [26, 84]. Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7.

РАЗДЕЛ III

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

Гонартроз (ГА), или артроз коленных суставов, является наиболее частым заболеванием суставов [11, 51, 121]. Ведущее место в его клинической картине занимают боль и нарушение суставной функции [22, 34]. В патогенезе ГА имеет значение комбинация воспалительных, дегенеративных и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, прогрессирование которых ухудшает качество жизни и становится причиной инвалидности больных [7, 43, 132]. В настоящее время наряду с ростом частоты ГА у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом (СД) [6, 27, 30]. Ассоциация между ГА и СД хорошо известна, в частности, у таких больных выявлено более быстрое рентгенографическое прогрессирование ГА [92, 123, 136].

3.1. Расстройства углеводного, жирового и белкового обмена у обследованных пациентов

В развитии ГА и СД2 важное значение имеет фактор воспаления [43, 74, 141].

Гипергликемия при СД способна благодаря гликозилированию модифицировать белки, чем повышает их иммуногенность с образованием против них соответствующих антител [6, 46, 59, 92, 123, 153]. Эти антитела во многих органах и тканях запускают каскад иммуно-воспалительных реакций.

Липопротеины очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП) после окисления активируют Т-лимфоциты, а те, в свою очередь, усиливают выраженность воспаления в органах и тканях, в том числе и в суставах [44, 71,

159, 184, 185].

Связь показателей липидограммы с другими нарушениями обмена веществ у больных ГА разной степени тяжести и СД2 изучены недостаточно. Знание нарушений обменных процессов у больных ГА ми СД2 важно в прогностическом плане и должно учитываться при назначении этим больным фармакологических средств.

Настоящий фрагмент исследования выполнен с целью установления особенностей нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

На первом этапе исследования мы изучили показатели углеводного обмена у больных ГА, СД2 отдельно и при сочетании ГА и СД2 (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Показатели углеводного обмена в сыворотке крови людей группы контроля и у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M \pm m$)

Показателиед.	Норма (n=20)	Патология				
		Стадии гонартроза			СД2	СД2+ГА
		I (n=16)	II (n=25)	III (n=38)	(n=18)	(n=22)
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,22	6,0±0,23 ¹	6,2±0,28 ¹	7,4±0,27 _{1,2,3}	9,4±1,5 _{1,2,3,4}	9,5±0,98 _{1,2,3,4}
Нб А1с, %	5,2±0,32	5,7±0,60	6,01±0,58	6,25±0,62	7,2±0,74 ¹	7,6±0,59 ^{1,2}

Примечание:

¹⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, $p < 0,05$;

²⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой I стадии гонартроза, $p < 0,05$;

³⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой II стадии

гонартроза, $p < 0,05$;

⁴⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой III стадии гонартроза, $p < 0,05$;

⁵⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с СД2, $p < 0,05$.

Уровень глюкозы был повышенным: на 25% у больных гонартрозом I-й степени, на 29% у больных гонартрозом II-й степени и на 54% у больных III-й степени ($p < 0,05$). Однако показатели гипергликемии, характерные для СД2, имелись только в группе пациентов с III-й стадией гонартроза ($p < 0,05$). Показатели гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у больных III-й стадии ГА сохраняли тенденцию к повышению. Во второй группе больных (СД2) концентрация глюкозы была на 97,9% ($p < 0,05$), а гликозилированного гемоглобина – на 38,5% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. Значения этих показателей подтверждали диагноз сахарного диабета у пациентов и указывали, что гипергликемия у этих больных сахароснижающими препаратами не была компенсирована.

В третьей группе больных (СД2+ГА) по сравнению с контрольной группой людей уровень глюкозы был повышенным на 97,9% ($p < 0,05$), а гликозилированного гемоглобина на 46,1% ($p < 0,05$). Эти показатели свидетельствовали о некомпенсируемом сахарном диабете, имевшем место у больных ГА (III стадии) и СД2.

На втором этапе изучали показатели жирового обмена у обследованных больных. Показатели липидограммы в контроле, у больных ГА и СД2 отдельно и при комбинации ГА и СД2 представлены в таблице 3.2.

Как видно из этой таблицы, у больных ГА III степени концентрация холестерина повышалась на 21,0% ($p < 0,05$), у больных СД2 – на 28,6 – ($p < 0,05$), у больных ГА и СД2 – на 38,2% ($p < 0,05$). Повышение показателей холестерина выше значений референсной нормы, т.е. более 5,3 ммоль/л указывало на развитие атеросклеротического поражения стенок кровеносных сосудов и являлось фактором риска тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия и инфаркт миокарда, мозговой инсульт и

трофических поражений конечностей при СД2 [24, 28].

Повышение концентрации триглицеридов, как и гиперхолестеринемия, имело место также у больных этих групп.

Таблица 3.2

Показатели жирового обмена в сыворотке крови в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M \pm m$)

Показатели (референсная норма)ед.	Контроль (n=20)	Патология				
		Стадии гонартроза			СД2 (n=18)	СД2+ГА (n=22)
		I (n=16)	II (n=25)	III (n=38)		
Общий холестерол, ммоль/л (2,5-5,3)	4,58±0,13	4,93±0,11 ¹	5,37±0,012 ^{1,2}	5,54±0,013 ^{1,2}	5,89±0,15 ^{1,2,3,4}	6,33±0,14 ^{1,2,3,4,5}
Триглицериды, ммоль/л (0,0-5,3)	1,16±0,13	1,04±0,09	1,26±0,08	1,49±0,11 ²	2,06±0,13 ^{1,2,3,4}	2,91±0,15 ^{1,2,3,4,5}
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,68±0,09	0,70±0,08	0,76±0,08	0,85±0,07	0,72±0,08	0,99±0,12 ¹
ХС ЛПНП, ммоль/л (2,1-3,3)	2,22±0,14	2,93±0,12 ¹	3,02±0,13 ¹	3,69±0,11 ^{1,2,3}	4,02±0,13 ^{1,2,3}	4,66±0,13 ^{1,2,3,4,5}
ХС ЛПВП, ммоль/л (1,1-2,3)	1,64±0,09	1,38±0,07 ¹	1,20±0,03 ^{1,2}	1,02±0,03 ^{1,2,3}	1,13±0,03 ^{1,2,4}	0,76±0,03 ^{1,2,3,4,5}
Коэффициент атерогенности, ед. <3)	1,79±0,11	2,57±0,08 ¹	3,48±0,05 ^{1,2}	4,43±0,05 ^{1,2,3}	4,21±0,09 ^{1,2,3,4}	7,33±0,11 ^{1,2,3,4,5}

Примечание:

¹⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, $p < 0,05$;

²⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой I стадии гонартроза, $p < 0,05$;

³⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой II стадии гонартроза, $p < 0,05$;

⁴⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой III стадии гонартроза, $p < 0,05$;

⁵⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с СД2, $p < 0,05$.

Коэффициент атерогенности = (общий холестерол – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП.

В частности при ГА III степени концентрация триглицеридов была на 28,4% ($p < 0,05$), при СД2 – на 77,6% ($p < 0,01$), а при ГА и СД2 – в 2,5 раза ($p < 0,001$) больше, чем в группе контроля. Однако, несмотря на повышение этого показателя у обследованных больных его величина не достигала критических значений и находилась в интервале референсной нормы ($< 3,6$ ммоль/л). Тем не менее, повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови подтверждало риск развития атеросклероза у больных ГА III степени, СД2 и у больных с ГА и СД2. Как известно, холестерол в составе трех типов липопротеидов, циркулируя в крови, имеет для организма разное значение [24, 72, 106]. Наиболее агрессивные типы ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП откладываются на стенках сосудов в виде атеросклеротических бляшек и ограничивают движение крови по сосудам [44, 46, 94]. Концентрация ХС ЛПОНП у больных ГА III степени повышалась на 26,0% ($p < 0,05$), у больных ГА и СД2 – на 45,6% ($p < 0,05$). Концентрация ХС ЛПНП повышалась на 36,0% ($p < 0,05$), у пациентов ГА II степени – на 66,2% ($p < 0,01$), у пациентов ГА III степени на 81,1% ($p < 0,01$), у больных СД2 и в 2,1 раза ($p < 0,01$) у людей с сочетанной патологией. Такое повышение значений ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП свидетельствовало в пользу глубоких нарушений жирового обмена и высокого риска сосудистых нарушений свойственных атеросклерозу. Наличие атеросклероза подтверждали и показатели снижения в сыворотке крови концентрации ХС ЛПВП. Эти липопротеиды участвуют в очищении сосудов от атеросклеротических бляшек. Поэтому фракцию ХС ЛПВП называют еще «хорошим» холестерином [37, 95, 143]. У обследованных нами больных ХС ЛПВП был снижен на 37,8% ($p < 0,05$), у пациентов с ГА III степени, на 31,1% ($p < 0,01$), у пациентов с СД2 и на 53,7% ($p < 0,05$) у пациентов с сочетанной патологией.

Изменения в характере липидограммы у больных трех обследованных групп в наиболее информативной форме отразились на величинах коэффициента атерогенности. Этот коэффициент у больных ГА I степени повышался на 43,6% ($p < 0,05$), на 94,4% ($p < 0,01$) при ГА II степени, в 2,5 раза ($p < 0,01$) при ГА III степени, в 2,4 раза ($p < 0,01$) при СД2 и в 4,1 раза ($p < 0,001$) при сочетании ГА и

СД2. в прогностическом плане изменения коэффициента атерогенности, лежащие в интервале 3–4 ед., свидетельствует о высокой степени вероятности развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Превышение же значений этого коэффициента 5 единиц указывает на высокий риск развития атеросклероза и сосудистых заболеваний не только сердца, но и головного мозга, конечностей и почек [3, 17, 42].

Таким образом, по сравнению с показателями больных ГА III-ей степени без СД2 сопутствующий СД2 влияет на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21.6% ($p<0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугубляет воспаление в суставах и утяжеляет нарушения во всех видах обмена. В частности, он увеличивает содержание общего холестерина на 14.3 ($p<0,05$), триглицеридов – на 95,3 ($p<0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p<0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p<0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижает на 25,5% ($p<0,05$).

На третьем этапе исследования изучали показатели обмена белков у обследованных больных. Эти показатели представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Показатели метаболизма белков и соединительной ткани в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M\pm m$)

Показатели (референсная норма)ед.	Контроль (n=20)	Патология				
		Стадии гонартроза			СД2 (n=18)	СД2+ГА (n=22)
		I (n=16)	II (n=25)	III (n=38)		
Общий белок (60-80), г/л	69,3±4,1	70,7±4,3	70,4±4,8	72,9±3,5	74,6±1,9	72,2±2,3
Альбумины (35-50), г/л	48,6±4,0	46,3±3,9	40,3±2,7	36,7±4,0 ¹	38,9±3,4	43,1±3,1
Глобулины (15-35), г/л	20,7±1,9	24,5±2,0	30,4±1,9 ^{1,2}	36,1±3,0 ^{1,2}	34,9±2,8 ^{1,2}	29,0±1,8 ^{1,2}
Гликопротеины (1,05-1,15), г/л	0,59±0,01	0,63±0,01	0,85±0,002 ^{1,2}	0,97±0,01 ^{1,2,3}	1,07±0,01 ^{1,2,3,4}	1,32±0,02 ^{1,2,3,4,5}
Хондроитинсульфаты (), г/л	0,06±0,004	0,08±0,003 ¹	0,15±0,03 ^{1,2}	0,18±0,04 ^{1,2}	0,22±0,005 ^{1,2,3}	0,24±0,04 ^{1,2}
Гаптоглобин (0,15-2,0), г/л	0,69±0,01	0,74±0,02	0,82±0,02 ^{1,2}	0,88±0,03 ^{1,2}	0,82±0,02 ^{1,2}	1,35±0,03 ^{1,2,3,4,5}
СРБ, (<5) мг/л	3,56±0,28	5,17±0,33 ¹	6,22±0,38 ^{1,2}	7,49±0,47 ^{1,2,3}	7,82±0,51 ^{1,2,3}	9,41±0,48 ^{1,2,3,4,5}
Мочевая кислота (230-500), мкмоль/л	205,1±19,9	304,5±28,0	315,7±26,9	334,8±29,2	307,3±29,2	319,8±25,4

Примечание:

- 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, $p < 0,05$;
- 2) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой I стадии гонартроза, $p < 0,05$;
- 3) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой II стадии гонартроза, $p < 0,05$;
- 4) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой III стадии гонартроза, $p < 0,05$;
- 5) – обозначена достоверность различий по сравнению с СД2, $p < 0,05$.

Как видно из этой таблицы, у больных ГА, СД2, а также СД2 и ГА концентрация общего белка в сыворотке крови не изменялась. Однако по сравнению с показателями группы контроля у пациентов с ГАII стадии повышалась концентрация глобулиновой фракции белка на 46,7% ($p < 0,05$), а у пациентов ГА III стадии концентрация глобулинов повышалась сильнее – на 64,4% ($p < 0,05$), а альбуминов, наоборот, уменьшалась на 24,5% ($p < 0,05$). Изменение баланса белковых фракций при увеличении тяжести ГА свидетельствовало о нарастании признаков воспаления в суставах, что было обусловлено ростом концентрации белков острой фазы, входящих в состав глобулинов [7, 45, 47].

В состав глобулинов также входят гликопротеины и гаптоглобин. Их концентрация увеличивалась на 44,15 ($p < 0,05$) и 18,8 % ($p < 0,05$) при ГАII стадии и на 64,4% ($p < 0,05$) и 27,5% ($p < 0,05$) соответственно при ГА III стадии. Рост концентрации хондроитинсульфатов на 33,3% ($p < 0,05$) при ГА I, в 2,5 ($p < 0,005$) и 3.0 раза ($p < 0,001$) соответственно при ГА II и ГА III стадиях, указывал на разрушение соединительной ткани костей и хряща. СРБ при ГА I, II и III стадиях повышался на 48,5% ($p < 0,05$), 53,9% ($p < 0,05$) и 63,2% ($p < 0,05$). Высокие величины СРБ подтверждали воспалительный характер процесса, развивающегося в динамике ГА. Концентрация мочевой кислоты во всех стадиях ГА была повышена соответственно на 48,5% ($p < 0,05$), 53,9% ($p < 0,05$) и 63,2%

($p < 0,05$) соответственно. Обычно высокие показатели мочевой кислоты (выше 500 мкмоль/л) указывают на повышенный распад белков при ГА. Такой распад, как следует из данных литературы, связан с более высоким метаболизмом белков, характерным для воспалительных процессов в организме [44, 50]. Увеличение значений мочевой кислоты, выявленное у обследованных нами пациентов находилось в пределах колебаний референтной нормы. Поэтому оно лишь выявляло предрасположенность к воспалительным процессам в организме.

У больных СД2 с некомпенсированным характером гипергликемии все показатели метаболизма белков и соединительной ткани по сравнению с величинами группы здоровых доноров крови по концентрации глобулинов были выше на 68,6% ($p < 0,05$), гликопротеинам выше на 81,4% ($p < 0,01$), гаптоглобину – на 18,8% ($p < 0,05$), мочевой кислоте – на 49,8% ($p < 0,05$), а СРБ – в 2,2 раза ($p < 0,01$). Такие повышенные значения изученных показателей свидетельствовали в пользу наличия в организме больных СД2 признаков нарушенного метаболизма белков и соединительной ткани, которые в свою очередь, были характерны для развивающихся воспалительных процессов. По уровню нарушений метаболизма белков и соединительной ткани изменения у пациентов с ГА III стадии и СД2 были равны. Из литературных источников известно, что гипергликемия при СД2 повреждает внутреннюю оболочку сосудов, чем формирует воспалительный процесс и эндотелиальную дисфункцию [17, 27, 46].

Таким образом, сопутствующий СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести повышает в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p < 0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p < 0,05$), а С-реактивного белка на 25,6% ($p < 0,05$). В целом, наиболее тяжёлые нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене наблюдается у пациентов с гонартрозом III-ей степени тяжести и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом второго типа. Гипергликемия, характерная для СД2, ее некомпенсированный характер, усугубляет воспалительный процесс в суставах. Нарушения углеводного, жирового и белкового обмена характеризуют развитие воспалительных изменений в коленных суставах, эндотелиальной дисфункции, в том числе образование в

сосудах атеросклеротических бляшек и затруднение движения по ним крови. Все эти расстройства способствуют формированию вторичных тканевых повреждений и инфекционных осложнений. Все изученные биохимические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Они у пациентов могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии.

3.2. Особенности нарушения костного метаболизма у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Из литературы известно, что нарушение метаболизма суставного хряща при ГА и СД связано с повышением в сыворотке крови концентрации белков острой фазы – С-реактивного белка, гликопротеинов, гаптоглобина и хондроитинсульфатов, а костной ткани – обусловлено увеличением активности щелочной фосфатазы, изменением концентрации 25(OH)D, остеокальцина, β -CrossLaps, которые способны у этих пациентов выступать маркерами иммуновоспалительных нарушений, в том числе хондро- и остеодеструкции [19, 44, 50, 82]. ГА и СД не только взаимно отягощают состояние пациентов, но и требуют коррекции протоколов лечения [58, 78]. Между тем вопросы метаболических нарушений хрящевой и костной ткани при разной степени тяжести ГА и СД второго типа у больных с такой сочетанной патологией нуждаются в уточнении, а разработка критериев для прогнозирования течения болезни и выбора оптимальных схем ее лечения – в совершенствовании [47, 57, 61, 97].

Целью данного фрагмента исследования явилось: выявление особенностей нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

Показатели метаболизма костной ткани в контроле, а также у больных

гонартрозом и сахарным диабетом второго типа представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Показатели метаболизма костной ткани в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M \pm m$)

Показатели ед.	Контроль (n=20)	Патология				
		Стадии гонартроза			СД2	СД2+ГА
		I (n=16)	II (n=25)	III (n=38)	(n=18)	(n=22)
Общий кальций, ммоль/л	2,37±0,05	2,49±0,04	2,56±0,04	2,51±0,04	2,39±,03 ^{3,4}	2,29±0,03 ^{2,3,4,5}
Общий фосфор, ммоль/л	1,29±0,02	1,41±0,03	1,49±0,04 ¹	1,45±0,03 ¹	1,51±0,03 ^{1,2}	1,57±0,03 ^{1,2,4}
Остеокальцин, нг/мл	29,6±2,1	30,7±2,3	29,5±2,2	28,4±2,5	20,4±2,3 ^{1,2,4}	20,9±2,2 ^{1,2,4}
ПТГ, пг/мл	27,1±2,3	30,4±2,3	33,9±2,4 ¹	44,2±2,4 ^{1,2,3}	49,3±2,6 ^{1,2,3}	56,4±2,9 ^{1,2,3,4}
25(ОН)D3, нг/мл	29,6±1,8	25,5±1,7	22,4±1,8 ¹	20,8±1,7 ¹	26,2±2,0 ⁴	17,6±1,7 ^{1,2,5}
ТТГ, мк МЕ/л	2,73±0,2	1,7±0,1 ¹	1,8±0,1 ¹	2,2±0,1 ^{1,2,3}	2,5±0,1 ^{2,3,4}	3,3±0,2 ^{1,2,3,4,5}
Т4 общий, нмоль/л	63,9±2,7	72,4±3,8	96,5±4,8 ^{1,2}	94,8±5,1 ^{1,2}	108,5±6,4 ^{1,2}	125,9±6,6 ^{1,2,3,4}
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	42,9±2,9	46,3±3,1	58,6±3,9 ^{1,2}	47,7±3,1 ³	49,5±4,0 ³	53,6±4,2 ^{1,3}
β-CrossLaps, нг/мл	0,59±0,01	0,62±0,01 ¹	0,72±0,03 ^{1,2}	0,77±0,03 ^{1,2}	0,52±0,02 ^{1,2,3,4}	0,72±0,02 ^{1,2,5}

Примечание: см. табл. 3.3.

Как видно из представленной таблицы, величина общего кальция у всех обследованных пациентов по сравнению со значениями группы контроля не изменялась. Концентрация общего фосфора у больных ГА II стадии увеличивалась на 15,5% ($p < 0,05$), а у больных ГА III стадии – на 12,4% ($p < 0,05$). У больных СД2, СД2 и ГА III стадии показатели фосфора увеличивались на 17,1% ($p < 0,05$) и 21,7% ($p < 0,05$) соответственно. Величина остеокальцина, маркера сниженного костного метаболизма и остеомалации, при ГА I - III стадии не изменялась, а при СД2, СД2 и ГА III стадии снижалась на 31,1% ($p < 0,05$), и 29,4% ($p < 0,05$) соответственно. Остеокальцин выделяется остеобластами. Он

необходим для связывания ионов кальция и гидроксиапатита, а при повышенной резорбции кости остеокластами высвобождается и попадает в кровь [24, 98, 100, 101]. Пониженные значения остеокальцина у обследованных нами пациентов свидетельствовали об угнетении костного метаболизма и начальных проявлениях костной резорбции. У пациентов, начиная со II стадии ГА, снижались показатели промежуточного продукта превращения витамина D₃ - 25(OH)D₃: при ГА II стадии – на 24,3% ($p < 0,05$), при ГА III стадии – на 29,7% ($p < 0,05$), при СД2 на 11,5% ($p < 0,05$), при СД2 и ГА – на 40,5% ($p < 0,05$). Значения 25(OH)D₃ у этих больных свидетельствовали о проявлении гиповитаминоза. Низкими значениями витамина D₃ объясняются повышенные показатели фосфора в сыворотке крови у этих больных. Активность ЩФ была повышенной на 36,6% ($p < 0,05$) у пациентов с ГА II стадии и на 24,9% ($p < 0,05$) у пациентов с СД2 и ГА III стадии. Показатели ЩФ повышаются при интенсификации метаболизма, когда имеет место повышенная активность остеобластов, или при остеомалации [19, 46, 109]. Однако у обследованных нами пациентов повышение активности ЩФ не превышало максимальной величины референтной нормы. При ГА II стадии, когда активность ЩФ повышалась, возможно, имела место компенсаторная гиперактивность остеобластов, а при СД2 и ГА, наоборот, была лишь тенденция к угнетению костного метаболизма, а не истинная остеомалация. Концентрация белкового фрагмента деградации коллагена I- типа β -CrossLaps у пациентов с ГА возрастала в соответствии со стадией ГА: при ГА I стадии она была на 5,1% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, при ГА II стадии - выше на 22,3% ($p < 0,05$), а при ГА III стадии – на 30,5% ($p < 0,05$). Показатели β -CrossLaps, достигая максимальных значений референтной нормы, однозначно указывали на начальную стадию остеодеструкции при ГА. Между тем у больных СД2 величина показателя β -CrossLaps, наоборот снижалась на 11,9% ($p < 0,05$), а у больных СД2 и ГА она увеличивалась на 22,0% ($p < 0,05$). Такие показатели β -CrossLaps указывали на незначительную остеодеструкцию коллагена I - типа, происходящую при ГА, но не при СД2. Концентрация ПТГ у большинства пациентов повышалась: при ГА II стадии – на 25,1% ($p < 0,05$), III стадии - на

63,1% ($p < 0,05$), у больных СД2 – на 81,9% ($p < 0,01$), а у больных СД2 и ГА – в 2.1 раза ($p < 0,01$). Повышение значений ПТГ у обследованных пациентов лежало в зоне значений референтной нормы и поэтому не указывало на развитие у них состояния гиперпаратиреоза. Обычно при гиперпаратиреозе кальций из костей вымывается и на определённом этапе развития процесса это приводит к остеопорозу или остеомалации [44, 100]. Возможно, что причиной тенденции к формированию гиперпаратиреоза у обследованных нами пациентов являлись нарушения всасываемости кальция из желудочно-кишечного тракта, как это описано в литературе [19, 46, 101]. Показатели ТТГ у пациентов с ГА повышались на 37,7% ($p < 0,05$) при ГА I стадии, на 34,1% ($p < 0,05$) при ГА II стадии и на 19,4% ($p < 0,05$) при ГА III стадии. У пациентов с СД2 и ГА показатели ТТГ увеличивались на 20, 9% ($p < 0,05$). Однако такие изменения ТТГ тоже лежали в пределах референтного диапазона нормы и поэтому не указывали на гипотиреозное состояние пациентов. Показатели Т4 в динамике ГА увеличивались на 51,0% ($p < 0,05$) при ГА I стадии, на 22,0% ($p < 0,05$) при ГА II стадии и на 30,5% ($p < 0,05$) при ГА III стадии. У пациентов с СД2, СД2 и ГА показатели Т4 увеличивались на 69,8% ($p < 0,05$) и 97,0% ($p < 0,05$) соответственно. Поскольку эти показатели находились в пределах референтной нормы, они также не указывали на гипертиреозное состояние пациентов.

В целом, течение ГА III стадии у больных СД2 по показателям общего кальция, фосфора, остеокальцина, ПТГ, Т4, гликопротеинов, гаптоглобина и СРБ достоверно отличается от течения ГА III стадии ($p < 0,05$). У этих же больных течение болезни по показателям общего кальция, 25(ОН)D3, ТТГ, β -CrossLaps, гликопротеинов, гаптоглобина и СРБ достоверно отличается от течения СД2 ($p < 0,05$). Выявленные биохимические различия могут быть использованы при разработке критериев тяжести сочетанной патологии, методов прогнозирования течения ГА на фоне СД2 и подтверждают точку зрения, что такая патология является более тяжелой формой патологии, чем ГА и СД2 в отдельности.

Таким образом, в группе больных ГА и СД2 страдает метаболизм соединительной и костной ткани, при котором концентрация общего кальция

снижается на 9% ($p<0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p<0,05$), 25(ОН)Д3 на 15,4% ($p<0,05$). При этом концентрация ПТГ возрастает на 27,6% ($p<0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p<0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p<0,05$). В целом же у обследованных нами больных ГА, СД2 и СД2 и ГА имеют место нарушения метаболизма соединительной и костной ткани. Гипергликемия, характерная для СД2, ее некомпенсированный характер, усугубляла воспалительный процесс в суставах. Полученные нами данные подтверждают точку зрения, что ГА на фоне СД2 является наиболее тяжелой формой патологии, чем ГА без СД2. У всех больных выявляется гиповитаминоз Д3. Его коррекция должна найти отражение в схемах лечения больных ГА и СД2. Выявленные биохимические различия у обследованных нами больных ГА, СД2 и СД2 и ГА могут быть использованы при разработке критериев тяжести сочетанной патологии и методов прогнозирования течения ГА на фоне СД2.

3.3. Выраженность окислительного стресса у обследованных больных

Как известно, гипергликемия обуславливает макро- и микроангиопатию, а избыточное гликозилирование белков приводит к окислительному стрессу, усугубляя обменные нарушения, расстройства функций всех органов и систем организма и в том числе тканей коленных суставов [81, 92, 149, 150, 152].

Данные литературы о выраженности свободно-радикального окисления и изменениях антиоксидантной системы (АОС) у больных гонартрозом разной степени тяжести и сахарным диабетом второго типа (СД2) изучены недостаточно. У этих больных остаются неразработанными критерии и методы прогнозирования нестабильности эндопротеза, принципы оптимизации комбинированной фармакотерапии, выбор оптимальных антиоксидантных препаратов, доз и продолжительности их курсов.

Цель настоящего фрагмента исследования: оценка выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго

типа.

Показатели ПОЛ и активности АОС у здоровых людей в контроле и у обследованных пациентов представлены на рисунках 3.1 и 3.2.

Как видно из этих рисунков, у больных гонартрозом имели место выраженное увеличение концентраций, как промежуточных (ДК), так и конечных (МДА) продуктов ПОЛ ($p < 0,05$) (рис. 3.1а, 3.1б).

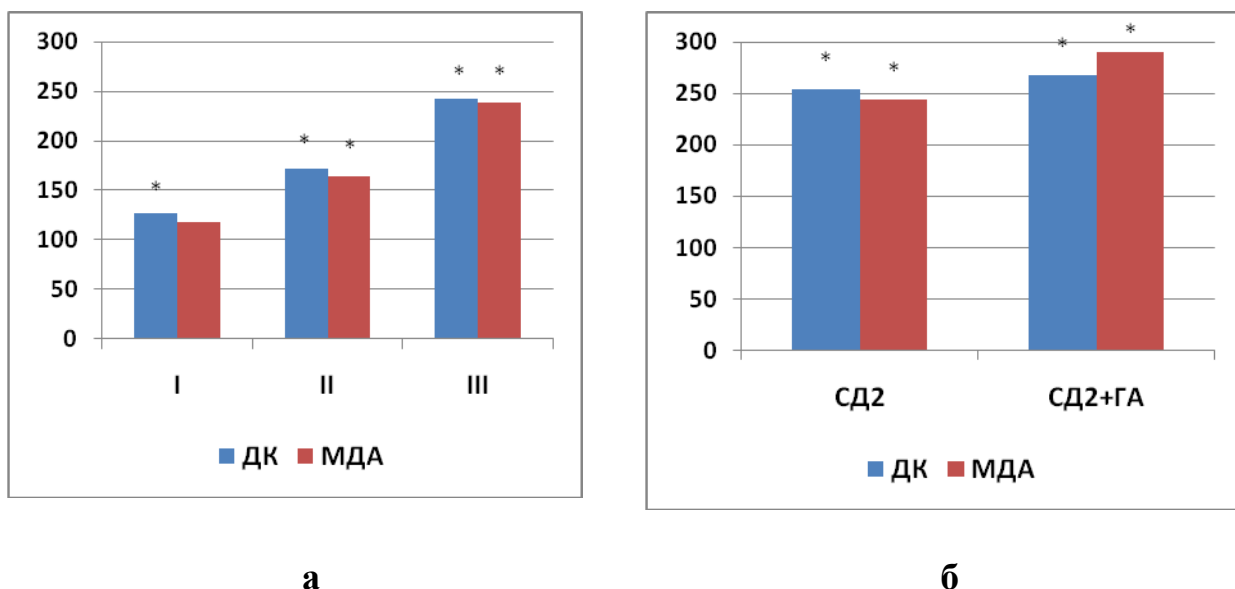


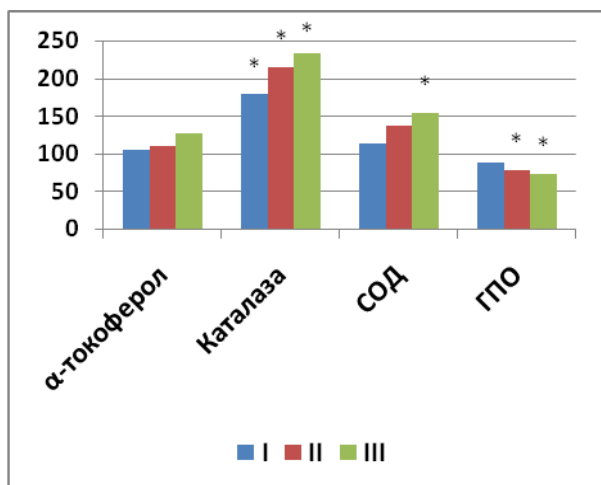
Рис. 3.1а. Концентрация продуктов перекисного окисления липидов при гонартрозе разной степени тяжести.

Рис. 3.1б. Концентрация продуктов перекисного окисления липидов при сахарном диабете второго типа, а также при гонартрозе, сочетающемся с сахарным диабетом второго типа.

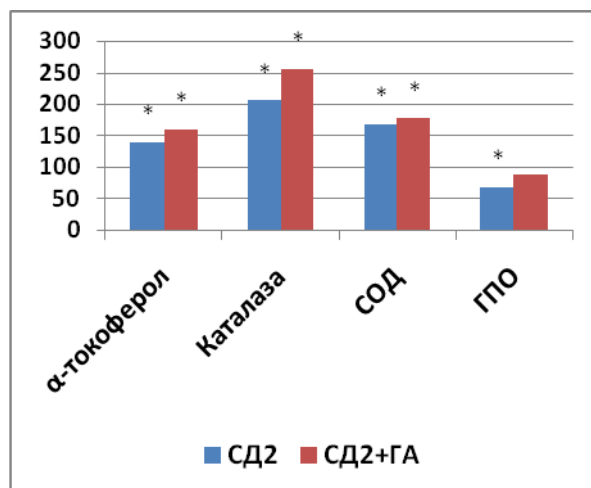
Примечания: I, II, III – степени гонартроза, СД2 – сахарный диабет 2 –ого типа, СД2+ГА – сахарный диабет 2-ого типа + гонартроз); ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид.

* – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, контроль – 100%.

Минимальным оно было при второй стадии ГА (ДК больше значений контроля на 71,7%; МДА – на 64,1%), максимальным в третьей двухкратное увеличение. Вместе с ними возрастала активность каталазы (рис. 3.2а, 3.2б).



а



б

Рис. 3.2а. Концентрация α-токоферола и активность ферментов антиоксидантной системы при гонартрозе разной степени тяжести.

Рис. 3.2б. Концентрация α-токоферола и активность ферментов антиоксидантной системы при сахарном диабете второго типа, а также гонартрозе, сочетающимся с сахарным диабетом второго типа.

Примечания: I, II, III – степени гонартроза, СД2 – сахарный диабет 2 –ого типа, СД2+ГА – сахарный диабет 2-ого типа + гонартроз); СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – глутатионпероксидаза.

* – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, контроль – 100%.

В первой стадии она возрастала на 78,5% ($p < 0,05$), во второй и в третьей – в 2,3 и 2,1 раза соответственно ($p < 0,05$). Концентрация α-токоферола увеличивалась на 26,7%) ($p < 0,05$) только у больных третьей стадии ГА. В этой стадии активность СОД возрастала на 54,5% ($p < 0,05$). Показатели ГПО, наоборот снижались. У больных ГА первой степени – на 11,6% ($p < 0,05$), второй степени – на 21,8% ($p < 0,05$), третьей – на 26,9% ($p < 0,05$).

В целом в среднем, все показатели ПОЛ в первой стадии ГА увеличивались на 21,4%, а показатели АОС – на 21,2%, во второй стадии показатели ПОЛ увеличивались на 67,9%, а АОС – на 34,6%, но в третьей стадии наметилась картина более сильного отставания активации АОС от уровня значений ПОЛ.

Показатели ПОЛ в среднем увеличивались в 2,4 раза, а показатели активации АОС – на 47,4%. Такие изменения параметров окислительного стресса в динамике ГА указывали на нарушения баланса между ПОЛ и защитной реакцией АОС. С ростом тяжести гонартроза показатели ПОЛ возрастали, а реакция АОС становилась меньше.

У больных СД2 концентрация ДК увеличивалась в 2,5 раза ($p<0,05$), МДА – в 2,4 раза ($p<0,05$). Концентрация α -токоферола повышалась на 39,5% ($p<0,05$), активность каталазы – в 2,1 раза ($p<0,05$), СОД – на 68,2% ($p<0,05$), а ГПО, наоборот, снижалась на 32,6% ($p<0,05$). Все указанные показатели ПОЛ и АОС у больных СД2 характеризовали состояние выраженного окислительного стресса. При этом состоянии средние показатели ПОЛ возрастали в 2,5 раза, а активность АОС увеличивалась всего на 47,0%.

У пациентов, у которых ГА третьей стадии сочетался с СД2, показатели ПОЛ, в частности, ДК увеличивались по сравнению с показателями группы здоровых людей в 2,7 раза ($p<0,05$), а МДА – в 2,9 раза ($p<0,05$). По сравнению с аналогичными показателями пациентов второй группы, у которых был только СД2, значения ПОЛ только имели тенденцию к повышению. Значения АОС у больных с сочетанной патологией характеризовались следующими изменениями: концентрация α -токоферола повышалась на 59,3% ($p<0,05$), активность каталазы повышалась в 2,6 раза ($p<0,05$), СОД была выше на 77,3% ($p<0,05$), а ГПО, наоборот, снижалась на 13,2% ($p<0,05$). Показатели больных третьей и четвертой групп различались только по активности каталазы и ГПО ($p<0,05$). В целом, средние показатели ПОЛ возрастали в 2,8 раза, а АОС – на 69,7%, и они указывали на наличие выраженного окислительного стресса у больных четвертой группы. Выраженность такого стресса незначительно различалась от стресса, имевшего место у больных третьей группы.

В патогенетическом плане нами отмечены фазные изменения активности АОС. После фазы возрастания активности наступала фаза ее снижения (истощения). Наиболее слабым звеном в этой системе выявлялся фермент ГПО. Глутатион-пероксидазная система, как известно, участвует в восстановлении

перекиси водорода до воды [137]. Она способствует сохранению целостности клеточных и внутриклеточных мембран [134]. При этом сам глутатион способен инактивировать алкилирующие средства, ускорять их метаболизм, защищать ферменты клеток от окисления, осуществлять репарацию ДНК [138, 185]. Активность ГПО следует рассматривать, как наиболее важный критерий тяжести состояния больных ГА и СД2, а при выборе антиоксидантных препаратов для лечения – как важное звено патогенетического лечения.

Таким образом, СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести усугубляет выраженность окислительного стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p < 0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p < 0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p < 0,05$). В целом же у пациентов с гонартрозом, сахарным диабетом второго типа и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом формируется окислительный стресс. У больных с гонартрозом III-й степени, у больных СД2 и у больных с сочетанной патологией имеют место наибольшие нарушения в обмене веществ с максимальным дисбалансом на уровне ПОЛ и АОС. Первостепенное значение для оценки тяжести состояния обследованных пациентов должна иметь активность фермента глутатионпероксидазы. Выраженный окислительный стресс у больных гонартрозом III-й степени и при его сочетании с сахарным диабетом второго типа указывает на необходимость включения в схемы лечения этих больных препаратов антиоксидантного действия, особенно направленных на защиту глутатион-пероксидазного комплекса.

3.4. Особенности иммунологических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Известно, что при ГА дегенерация суставного хряща ведет к разрушению тканей, появлению провоспалительных цитокинов и антигенов, запускающих каскад иммунных реакций [33, 40, 200]. Гипергликемия, свойственная СД2, ведет за счет гликозилирования к трансформации этих белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад

иммуновоспалительных реакций [9, 56, 128, 204]. Сама гипергликемия увеличивает производство провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18) [4, 183, 201]. Избыток глюкозы также вызывает снижение экспрессии м-РНК транспортёра глюкозы, усиление липолиза и активацию стрессовых гормонов [37, 170], что приводит к дальнейшему усилению инсулинорезистентности [29]. В конце концов, у больных ГА и СД2 формируется «порочный» круг, когда выработка провоспалительных цитокинов усугубляет гипергликемию и инсулинорезистентность, а гипергликемия – продукцию этих цитокинов.

Нарушение иммунитета при ГА и СД2 проявляется в снижении количества и функциональной активности количества Т-лимфоцитов, фагоцитов и в изменении баланса иммуноглобулинов [7, 14]. Эти нарушения имеют более высокую степень выраженности при тяжелых формах каждого заболевания [1, 3, 42, 165]. Важным звеном слабой стороны иммунитета при этом является состояние нарушенной неспецифической резистентности, когда у полиморфноядерных гранулоцитов снижается хемотаксис, адгезия и непосредственный захват и внутриклеточное переваривание микроорганизмов и чужеродных антигенов [13, 18, 114].

Целью настоящего фрагмента исследования явилось: выявление особенностей нарушений клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

На первом этапе исследования мы изучили показатели цитокинов у больных ГА, СД2 отдельно и при сочетании ГА и СД2 (таблица 3.5).

Таблица 3.5

Уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M \pm m$)

Показатели (референсная норма) пг/мл	Контроль (n=20)	Патология				
		Стадии гонартроза			СД2	СД2+ГА
		I (n=16)	II (n=25)	III (n=38)	(n=18)	(n=22)
ИЛ-1 β 90-78)	10,2 $\pm$ 1,0	15,7 $\pm$ 1,2 ¹	20,0 $\pm$ 1,6 ^{1,2}	24,6 $\pm$ 1,8 ^{1,2}	18,9 $\pm$ 1,3 ^{1,4}	69,7 $\pm$ 3,5 ^{1,2,3,4,5}
ИЛ-4 (0-50)	9,6 $\pm$ 0,8	10,5 $\pm$ 1,1	9,8 $\pm$ 0,9	11,6 $\pm$ 1,1	14,9 $\pm$ 1,3 ^{1,2,3}	38,6 $\pm$ 2,9 ^{1,2,3,4,5}
ИЛ-6 (0-70)	15,4 $\pm$ 3,7	23,9 $\pm$ 2,0	40,8 $\pm$ 3,9 ¹	58,7 $\pm$ 4,8 ^{1,3}	32,6 $\pm$ 2,7 ¹	85,5 $\pm$ 4,6 ^{1,3,4,5}
ИЛ-8 (0-50)	12,4 $\pm$ 0,9	35,9 $\pm$ 3,4 ¹	59,6 $\pm$ 4,7 ^{1,2}	99,74 $\pm$ 7,4 ^{1,2,3}	155,8 $\pm$ 12,6 ^{1,2,3,4}	208,9 $\pm$ 16,4 ^{1,2,3,4,5}
ИЛ-10 (10-18)	16,9 $\pm$ 1,7	15,8 $\pm$ 1,3	15,9 $\pm$ 1,1	16,6 $\pm$ 1,4	19,8 $\pm$ 1,9	24,4 $\pm$ 2,3 ^{1,2,3,4}
ФНО- α (10-32)	26,5 $\pm$ 3,4	64,7 $\pm$ 3,9 ¹	82,9 $\pm$ 3,8 ^{1,2}	104,5 $\pm$ 9,7 ^{1,2,3}	60,8 $\pm$ 4,1 ^{1,3,4}	129,3 $\pm$ 5,8 ^{1,2,3,4,5}

Примечание: см. таблицу 3.3.

Все исследованные полипептидные медиаторы участвуют в реакциях всех звеньев иммунитета, включая дифференцировку предшественников клеток иммунной системы, представление антигена, клеточную активацию, пролиферацию, экспрессию молекул адгезии и острофазового ответа [16, 139]. Цитокины влияют на клетки через специфические рецепторы клеточной мембраны и вызывают активацию или подавление регулируемых ими генов [101, 156]. Среди изученных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α относились к провоспалительным цитокинам, а ИЛ-4 и ИЛ-10 – к противовоспалительным.

Концентрация ИЛ-1 β у всех обследованных больных была повышена. У больных ГА I степени она повышалась на 53,9% ($p < 0,05$), II степени на 96,1% ($p < 0,01$), III степени – в 2,4 раза ($p < 0,01$). У людей, страдающих СД2, ИЛ-1 β был повышен на 85,3% ($p < 0,05$), а у больных ГА III степени и СД2 – в 6,8 раза ($p < 0,01$). ИЛ-1 β – является продуктом, секретируемым макрофагами и сам

способен запускать каскад продукции других цитокинов (ИЛ-2, -3, -4, - 5, 6 и др.), приводящих к активации Т- и В- лимфоцитов [18, 41]. У больных ГА, как видно из таблицы 2, прослеживалась чёткая связь между концентрацией ИЛ-1 β и тяжестью ГА. Такая связь указывала на развитие воспалительного процесса в суставах. Повышение концентрации ИЛ-1 β у больных СД2 и особенно СД2 и ГА III степени свидетельствовало не только о воспалительной реакции в кровеносных сосудах (микроангиопатии) и суставах, но и в тканях поджелудочной железы с развитием инсулиновой недостаточности [14, 44, 105]. ИЛ-1 β является достаточно сильным провоспалительным фактором, способным вызывать не только локальную, но и системную воспалительную реакцию, проявляющуюся лихорадкой, гипотонией и шоком [17, 49, 113]. И такая реакция вполне могла иметь место у пациентов с сочетанной патологией.

Концентрация ИЛ-6, как и ИЛ-1 β , повышалась у больных ГА, СД2 и при сочетании СД2 и ГА. Ее величина у больных ГА I степени была на 55,2% ($p < 0,05$), II степени – в 2,6 раза ($p < 0,01$), III степени – в 3,8 раза ($p < 0,01$) выше, чем в контроле. У больных СД2 уровень ИЛ-6 был в 2,1 раза ($p < 0,05$), а у больных СД2 и ГА III степени в 5,6 раза ($p < 0,001$) выше. Как провоспалительный цитокин ИЛ-6 синтезируется макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками и способен оказывать влияние не только на иммунную, но и на эндокринную систему, печень и обмен веществ [16, 31, 127]. При ГА и СД2 ИЛ-6 отражал острое системное воспаление, инсулиновую недостаточность и инсулинорезистентность.

Концентрация ИЛ-8 повышалась у больных ГА, СД2 и при сочетании СД2 и ГА III степени. У больных ГА I степени его величина была в 2,9 раза ($p < 0,01$), II степени – в 4,8 раза ($p < 0,01$), III степени – в 8,0 раза ($p < 0,001$) выше, чем в контроле. У пациентов с СД2 величина ИЛ-8 повышалась в 12,6 раза ($p < 0,001$), а при сочетанной патологии – в 16,8 раза ($p < 0,001$). ИЛ-8 в проведенных исследованиях отражал не только выраженность воспалительных процессов в суставах, ангиопатию и инсулиновую недостаточность. Высокие концентрации ИЛ-8 могли также указывать на наличие бактериальной инфекции у

обследованных больных, поскольку синтез этого интерлейкина активируется бактериальными токсинами [71, 83, 87]. Бактериальная инфекция обычно всегда сопутствует пациентам, которые болеют СД2, если у них уровень глюкозы не поддаётся коррекции [63, 92, 114].

Концентрация ФНО- α возрастала у всех пациентов. При ГА I степени уровень ФНО- α повышался в 2,4 раза ($p < 0,05$), при ГА II степени – в 3,1 раза ($p < 0,01$), при ГА III степени – в 3,9 раза ($p < 0,01$). У больных СД2 концентрация этого цитокина увеличивалась в 2,3 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с сочетанной патологией – в 4,9 раза ($p < 0,001$). ФНО- α относится к ключевым регуляторам иммунного ответа [60, 111]. Он продуцируется активированными гранулоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами и Т-лимфоцитами (естественными киллерами) в основном в ответ на вирусную и микробную инфекцию [71, 87]. Реже роль стимуляторов продукции ФНО- α могут выполнять и другие цитокины, вырабатываемые иммунными клетками: интерлейкины, интерфероны и колониестимулирующие факторы [14, 41, 112].

ФНО- α обуславливает гибель инфицированных и опухолевых клеток, стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, усиливает миграцию иммунных клеток в очаг воспаления [4, 49, 83]. При СД число рецепторов к ФНО- α коррелирует с индексом массы тела и окружности талия-бедро, базальным и постпрандиальным уровнем глюкозы, а также со степенью выраженности инсулинорезистентности [46, 116, 123]. В литературе имеются данные о регулирующем влиянии этого цитокина на действие инсулина в организме [16, 59]. Повышение концентрации ФНО- α у обследованных нами пациентов отражало выраженность воспалительного процесса в суставах, ангиопатию, наличие инфекции и инсулинорезистентность.

Продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных ГА не изменялась, а у пациентов с СД2 и при сочетанной патологии (ГА+СД2) увеличивалась в меньшей степени, чем провоспалительных. Концентрация ИЛ-4 при СД2 повышалась на 55,2% ($p < 0,05$), а при СД2 и ГА резко возрастала до 4-х кратного уровня нормы ($p < 0,001$). Величина ИЛ-10 повышалась на 44,4%

($p < 0,05$) только у пациентов с сочетанной патологией.

ИЛ-4 вырабатывается в основном тучными клетками, эозинофилами и базофилами и индуцирует дифференцировку нативных Т-хелперов (ThO-клеток) в Th2-клетки [18, 41, 71]. Источником ИЛ-10 являются моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Все циркулирующие в крови иммунные комплексы также увеличивают синтез этого цитокина [46, 63,]. Упомянутые противовоспалительные цитокины подавляют воспалительный ответ, снижая производство других интерлейкинов, участвуют в местной иммунной, противопаразитарной защите и повышают аллергическую реактивность организма [31, 32, 49].

У обследованных нами пациентов, вероятно, повышение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 было вызвано подавлением чрезмерной по силе воспалительной реакции (в том числе в ткани поджелудочной железы), а также являлось необходимым этапом образования и дифференцировки в иммунных органах Т-лимфоцитов.

У пациентов с гонартрозом, протекающем на фоне СД2 максимальными были нарушения на уровне гуморального иммунитета (таблица 5.2). Росла концентрация ЦИК, увеличиваясь на 56,9% ($p < 0,05$). При этом повышалась концентрация IgA, IgM, IgG соответственно в 2,3 раза ($p < 0,05$), на 73,5% ($p < 0,05$) и на 59,3% ($p < 0,05$). Величина IgE, наоборот, снижалась на 46,6% ($p < 0,05$).

На втором этапе исследования были изучены показатели клеточного иммунитета у пациентов с гонартрозом, протекающим на фоне СД2 (таблицы 5.1). Как видно из этих таблиц, у больных уровень лейкоцитов по сравнению с показателями группы контроля был выше на 58,9% ($p < 0,05$). При этом количество лимфоцитов также было на 45,8% ($p < 0,05$) больше, чем в контроле. Рост числа лимфоцитов был обусловлен $CD4^+$ клетками (их увеличение было на 52,3% $p < 0,05$), тогда как величина $CD8^+$ -лимфоцитов не изменялась. Число В-лимфоцитов с маркером $CD19^+$ не изменялось, а функциональная активность Т-лимфоцитов резко возрастала (число лимфоцитов с маркером HLA-DR). Последняя превышала значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза

($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных снижались. В частности ФА снижалась на 20,3% ($p < 0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе больных с ГА III степени и СД2 по сравнению с пациентами без СД2 в крови резко возрастает концентрация ИЛ-1 β в 2.8 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 2.1 раза ($p < 0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастает в 3.3 ($p < 0,01$) и в 2.1 раза ($p < 0,05$) соответственно. Гиперцитокинемия усиливает воспалительный процесс в суставах и тканях поджелудочной железы. У больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ не изменяется, а функциональная активность Т-лимфоцитов (лимфоцитов с маркером HLA-DR) резко возрастает. В частности, активность Т-лимфоцитов превышает значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных ГА и СД2 снижаются. В частности, ФА снижается на 20,3% ($p < 0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p < 0,05$).

В целом же наиболее тяжёлые нарушения в иммунологическом ответе организма наблюдается у пациентов с гонартрозом III-ей степени тяжести и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом второго типа. Одним из ведущих звеньев патогенеза сочетанной патологии у этих больных является гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на функцию коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Все изученные иммунологические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Они у пациентов способствуют формированию вторичных тканевых повреждений и инфекционных осложнений и могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии.

РЕЗЮМЕ:

1. У больных гонартрозом (ГА) I-III-ей степени тяжести, сахарным диабетом второго типа (СД2) и ГА III-ей степени тяжести и СД2 имеются

выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. У них формируется гиповитаминоз Д3, угнетается метаболизм соединительной и костной ткани, развиваются окислительный стресс и иммунная недостаточность. В наибольшей степени все эти расстройства диагностируются у больных ГА III-ей степени и СД2.

2. По сравнению с показателями больных ГА III-ей степени без СД2 сопутствующий СД2 влияет на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21,6% ($p<0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугубляет воспаление в суставах и утяжеляет нарушения во всех видах обмена. В частности, он увеличивает содержание общего холестерина на 14,3 ($p<0,05$), триглицеридов – на 95,3 ($p<0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p<0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p<0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижает на 25,5% ($p<0,05$).

3. Сопутствующий СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести повышает в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p<0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p<0,05$), а С- реактивного белка на 25,6% ($p<0,05$).

4. В этой группе больных страдает метаболизм соединительной и костной ткани, при котором концентрация общего кальция снижается на 9% ($p<0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p<0,05$), 25(ОН)Д3 на 15,4% ($p<0,05$). При этом концентрация ПТГ возрастает на 27,6% ($p<0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p<0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p<0,05$).

5. СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести усугубляет выраженность окислительного стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p<0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p<0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p<0,05$).

6. В этой группе больных в крови резко возрастает концентрация ИЛ-1 β в 2,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p<0,05$), ИЛ-8 – в 2,1 раза ($p<0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p<0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастает в 3,3 ($p<0,01$) и в 2,1 раза ($p<0,05$) соответственно. Гиперцитокинемия усиливает воспалительный процесс в

суставах и тканях поджелудочной железы.

7. У больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ не изменяется, а функциональная активность Т-лимфоцитов (лимфоцитов с маркером HLA-DR) резко возрастает. В частности, активность Т-лимфоцитов превышает значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных ГА и СД2 снижаются. В частности, ФА снижается на 20,3% ($p < 0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p < 0,05$).

8. Все эти расстройства углеводного, жирового, белкового обмена, нарушения, обусловленные окислительным стрессом и патологией в иммунной системе способствуют формированию вторичных тканевых повреждений и инфекционных осложнений. Все изученные биохимические и иммунологические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Они у пациентов могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии.

РАЗДЕЛ IV

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ГОНАРТРОЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

4.1. Метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза и прогноз его тяжести на основании иммунологических показателей

Прогностические критерии тяжести гонартроза в настоящее время разработаны недостаточно. Применение на практике прогностических критериев тяжести состояния для оценки эффективности лечебных мероприятий, в том числе и фармакологических, будет способствовать лучшему внедрению передовых технологий в практику, что повысит качество терапии больных в целом.

Целью фрагмента настоящего исследования явилась разработка критериев прогностической оценки тяжести состояния больных гонартрозом.

При выборе объекта прогноза мы исходили из решения наиболее важных для клиники задач. На наш взгляд, такими задачами являлись:

1. Знание оценочной величины клинических признаков и показателей иммунологической реактивности, при которых диагностируется гонартроз;
2. Знание таких же признаков и показателей иммунологической реактивности при которых диагностируются I–III степени тяжести (стадии) гонартроза.

На первом этапе исследования для прогнозирования факта наличия гонартроза, нами проанализированы и изучены ряд клинических и рентгенологических признаков в двух группах больных (первой и второй).

Оценку признаков болезни проводили по методу Вальда [26], по формулам:

$$+DK = 10 \log(P_1/P_2), \quad (1)$$

$$+DK = 10 \log(P_3/P_4), \quad (2),$$

где: ДК – диагностический коэффициент (выражается в положительной и отрицательной шкале значений); P_1 – частота случаев наличия признака в группе пациентов с гонартрозом; P_2 – частота случаев наличия признака в группе обследованных, не имеющих гонартроза; P_3 – частота случаев, когда признака нет в группе обследованных, не имеющих гонартроза; P_4 – частота случаев, когда признака нет в группе пациентов с гонартрозом. Результаты оценки упомянутых в тексте признаков гонартроза в баллах « $\pm$ ДК» представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Выраженность клинико-рентгенологических признаков гонартроза
в баллах диагностического коэффициента (ДК)

№ п/п	Признак болезни	Оценка признака (ДК)
1	Боль в коленном суставе	
	а) есть («стартовая боль»)	10
	б) есть (постоянная, в т.ч. ночная)	16,5
	в) нет	-10,0
2	Хруст в коленных суставах при движении	
	а) есть	13,0
	в) нет	-3,6
3	Утренняя скованность в коленных суставах	
	а) есть	17,0
	в) нет	-2,0
4	Быстрая утомляемость мышц голени и бедра при ходьбе	
	а) есть	5,0
	в) нет	-5,0
5	Гипотрофия мышц голени и бедра	
	а) есть	14,2
	в) нет	0
6	Деформация коленных суставов	
	а) есть	17,0
	в) нет	0
7	Сужение суставной щели коленного (-ых) сустава (-ов) на рентгеновском снимке	
	а) есть	11,6

	в) нет	-12,0
8	Наличие на рентгеновских снимках остеофитов	
	а) есть	15,0
	в) нет	-16,0
9	Наличие на рентгеновских снимках в области эпифизов субхондрального склероза	
	а) есть	11,0
	в) нет	-2,5
10	Наличие на рентгеновских снимках в области эпифизов кистовидных просветлений	
	а) есть	17,0
	в) нет	-1,0
11	Наличие на рентгеновских снимках уплощения межмыщелкового возвышения	
	а) есть	17,5
	в) нет	-2,0

Как видно из данных этой таблицы, оценка различных клинико-рентгенологических признаков была разной, согласно того вклада, который имели эти признаки в отношении диагностики гонартроза.

Для окончательного суждения о диагнозе «гонартроз», согласно диагностической процедуре Вальда, применяют суммирование всех частных ДК, определяемых при сопоставлении симптомов тестируемого пациента с табличными данными. Считают, что с вероятностью 95% диагноз «гонартроз» будет у такого пациента, у которого суммарное значение всех ДК будет больше 20. Диагноз «гонартроз» следует исключить с вероятностью 95%, если суммарная величина ДК будет меньше - 20 [26].

Оценка признаков гонартроза у 146 пациентов в динамике I-III стадии показала, что суммарная величина ДК при I-й стадии равна $37,1 \pm 2,7$, II-й стадии – $72,6 \pm 5,8$, III-й стадии – $106,3 \pm 8,4$ баллов.

На втором этапе исследования проведено сопоставление всех изученных иммунологических показателей с суммарной величиной ДК у 146 пациентов с гонартрозом и обследованных, не имевших гонартроза ($n=132$).

Целью такого сопоставления являлось нахождение коэффициентов парной и множественной корреляции, а также вычисление коэффициентов регрессионных уравнений. При выполнении корреляционно-регрессионного

анализа были получены искомые коэффициенты, по которым, в конечном итоге, и были построены регрессионные уравнения. Наиболее значимые уравнения и корреляционные коэффициенты мы приводим ниже. Коэффициенты парной корреляции обозначены «г», множественной «R». Во всех уравнениях суммарная величина ДК обозначена символом « Y_i », а частные значения « X_i » расшифрованы после изображения формул.

$$Y_1 = 94,5/x_1 - 23,5 \quad (r_1 = -0,33), \quad (4.1)$$

где: x_1 – число CD8-клеток (Т-супрессоров), Г/л;

$$Y_2 = 29,7 \cdot x_2 + 17,7 \quad (r_2 = -0,32), \quad (4.2)$$

где: x_2 – число CD22-клеток (В-лимфоцитов), Г/л;

$$Y_3 = 0,4 \cdot x_3 + 4,38 \quad (r_3 = 0,40), \quad (4.3)$$

где: x_3 – величина ЦИК, опт. Ед.;

$$Y_4 = 1,08 \cdot x_4 - 0,46 \quad (r_4 = 0,41), \quad (4.4)$$

где: x_4 – концентрация в сыворотке крови ИЛ-8, Пкг/л;

$$Y_5 = 0,69 \cdot x_5 - 17,37 \quad (r_5 = 0,38), \quad (4.5)$$

где: x_5 – концентрация в сыворотке крови TNF- α , Пкг/л;

$$Y_6 = 5,87 \cdot x_6 - 36,9 \quad (r_6 = 0,42), \quad (4.6)$$

где: x_6 – концентрация в сыворотке крови IgG, г/л;

$$Y_7 = 1,18 \cdot x_4^{0,68} + 1,7 \cdot 1,035^{x_5} + 1,8 \quad (r_9 = 0,63), \quad (4.7)$$

где: x_4 и x_5 – см. уравнения 4.4-4.5;

$$Y_8 = 0,18 \cdot x_3 + 0,15 \cdot x_6^{1,89} + 1,43 \quad (r_{10} = 0,58), \quad (4.8)$$

где: x_3 – величина ЦИК, опт.ед.; x_6 – концентрация IgG, г/л;

$$Y_9 = 0,08 \cdot x_3 + 0,25 \cdot x_4 + 0,04 \cdot x_6^{1,89} + 10,6 \quad (r_{11} = 0,76), \quad (4.9)$$

где: x_3 , x_4 и x_6 – см. уравнения 4.3, 4.4, 4.6.

Анализ значений коэффициентов корреляции показывает, что наименее значащие их значения определялись при учёте пар признаков, а наиболее значащие – при учёте множеств признаков (более 2). Корреляционная связь между « Y_i » и x_1 , x_2 – была средней, а между « Y_i » и x_3 , x_4 , x_6 – заметной. Высокой она была лишь при учёте множества признаков. При разложении значений « Y_i » в шкале величин «ДК $_i$ » (как величин « $M \pm m$ »), было получено, что при $50 \geq Y_i \geq 20$

диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0.05$). Уравнения регрессии, которые имели максимальные значения коэффициентов корреляции, целесообразно было использовать в целях прогностической оценки тяжести состояния пациентов с гонартрозом. Такая оценка тяжести существенно дополняла клиническую оценку, подчёркивая иммунологические механизмы, участвующие в повреждении коленных суставов у больных.

Рассмотрим несколько примеров вычисления прогностических индексов по уравнениям 4.7–4.9.

Пример 1. У больного А., предъявляющего жалобы на боли в коленных суставах при продолжительной ходьбе, взята кровь для определения иммунологических показателей. Из этих показателей определены: ИЛ-8, ФНО- α , ЦИК и IgG. Эти показатели соответственно были равны: 7,0 Пкг/л; 30,0 Пкг/л; 60 опт. ед.; 6,0 г/л. Значения параметров x_i , были внесены в уравнения 7–9. После проведения вычислений было установлено, что $Y_7 = 11,0$; $Y_8 = 13,9$; $Y_9 = 18,3$ у.е. Поскольку прогнозируемая величина «Y» обозначала суммарную оценку ДК определяла вероятность гонартроза у пациентов, то расчётные величины « Y_7 – Y_9 » не давали веских оснований считать, что у больного А. имел место гонартроз (все « Y_i » были меньше критерия «+20»).

Пример 2. У больного Б., предъявляющего жалобы на «стартовые» боли в коленных суставах и хруст в них, определены также иммунологические показатели: ИЛ-8, ФНО- α , ЦИК и IgG. Величины этих показателей оказались равны: 40,0 Пкг/л; 80,0 Пкг/л; 100 опт. ед.; 18,0 г/л. После внесения расчётных значений в уравнения 4.7–4.9 и проведения соответствующих вычислений было получено: $Y_7 = 43,0$; $Y_8 = 54,8$; $Y_9 = 38,0$ у.е. Поскольку все значения « Y_i » превышали величину «+20»), больной Б. мог иметь с вероятностью 95% гонартроз.

На контрольной выборке больных, состоящей из 10 человек, имевших гонартроз I-й степени и 10 человек, являвшихся донорами крови, проведены вычисления по прогностическим уравнениям 4.7–4.9. Результаты этого

исследования выявили 80%-ю точность диагностирования гонартроза у больных и 100%-ю точность исключения гонартроза в группе практически здоровых людей.

Лабораторные методы прогнозирования, разработанные нами, разумеется, не являются альтернативой клиническим (и в том числе рентгенологическим) методам диагностики гонартроза. Они должны применяться в совокупности и тогда будут наиболее полезными для больного.

В целом, клинико-рентгенологическая и лабораторная оценка вероятности развития и тяжести состояния больных, соответствующего той или иной степени тяжести гонартроза, позволяет достаточно всесторонне охарактеризовать качественные состояния здоровья людей и открывает широкую перспективу клинического применения прогностических показателей у больных гонартрозом.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что на основании ряда клинических, рентгенологических и иммунологических показателей можно прогнозировать вероятности гонартроза и тяжесть состояния больных. Разработан метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза, на основании которого может быть усовершенствована диагностика его стадий. Получен ряд регрессионных уравнений, в том числе с множеством переменных, отражающих значения балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза. Показано, что при $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0.05$). Результаты прогнозирования, получаемые с помощью предложенных нами методов, целесообразно использовать в лечебной практике для решения задач оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных гонартрозом.

4.2. Прогнозирование возникновения и тяжести гонартроза на основании биохимических показателей

Прогнозирование функциональной недостаточности коленных суставов в зависимости от нарушений отдельных видов обмена веществ и уровня цитокинов в крови представляет собой важную и недостаточно разработанную в научном плане медико-социальную проблему, от решения которой, в частности зависит совершенствование тактики оказания медицинской помощи пациентам.

Цель исследования: разработка метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей.

Для разработки метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза нами выбраны наиболее информативные биохимические показатели, которые отражали соответствующие состояния организма, имевшие отношение к функциональной активности коленных суставов. Цифровые обозначения этой активности были определены как объект прогноза – «У». За У = 1 принимали отсутствие функциональной недостаточности коленных суставов; за У = 2 – ограничение подвижности суставов (I степень функциональной недостаточности); за У = 3 – значительное ограничение подвижности суставов (третья группа инвалидности). Больной вынужден менять профессию (II степень функциональной недостаточности коленных суставов); за У = 4 – принимали анкилоз суставов, при котором наблюдалась полная потеря трудоспособности (вторая группа инвалидности). У больного диагностировали III степень функциональной недостаточности коленных суставов; за У = 5 – анкилоз суставов и невозможность самообслуживания (первая группа инвалидности) и IV степень функциональной недостаточности коленных суставов. В соответствии с величинами «У» для решения задач прогнозирования образовано пять подгрупп людей. В первой подгруппе было 20 человек, во второй 16, в третьей 25, в четвертой 48, в пятой 12 человек.

На всех этапах исследования подвергли анализу биохимические показатели, характеризующие состояние разных видов обмена, состояние

соединительной ткани (костной и хрящевой), а также уровень цитокинов в сыворотке крови. При отборе показателей оценивали корреляцию значений этих показателей с величиной «У», а при оценке множественной корреляции R. В результате такого анализа и дальнейшего построения прогностических формул получили регрессионные уравнения, содержавшие некоторое количество аргументов с максимальным значением коэффициентов корреляции этих показателей со значениями «У» и минимальной величиной коэффициентов взаимной корреляции.

На первом этапе исследования осуществляли расчёты, касающиеся белкового обмена и состояния соединительной ткани (костной и хрящевой) у людей группы контроля и больных гонартрозом (I-III степени тяжести). Всего на этом этапе проанализировано 16 биохимических показателей.

В результате проведенного корреляционно-регрессионного анализа построены прогностические уравнения. Ниже представлены два уравнения с наибольшими величинами коэффициентов множественной корреляции:

$$Y_1 = -1,08 + 0,64 \cdot X_1 + 4,56 \cdot X_2 + 0,4 \cdot X_3 \quad R_1 = 0,56, \quad (4.10),$$

где: X_1 – концентрация в сыворотке крови людей гликопротеинов, г/л;

X_2 – хондроитинсульфатов, г/л;

X_3 – С-реактивного белка, г/л.

$$Y_2 = -0,77 - 0,07 \cdot X_4 + 0,012 \cdot X_5 + 5,86 \cdot X_6 (R_2 = 0,58), \quad (4.11),$$

где: X_4 – концентрация в сыворотке крови людей метаболита витамина D3-25(OH)D3, нг/мл;

X_5 – тироксина (Т4), нмоль/л;

X_6 – β -CrossLaps, нг/мл.

На втором этапе исследования выполнялись расчёты, касающиеся показателей оксидативного стресса у людей группы контроля и больных гонартрозом. Всего на этом этапе проанализировано шесть биохимических показателей. Выполнено построение прогностических уравнений. Наиболее точным в прогностическом плане явилось уравнение 3:

$$Y_3 = -1,52 - 0,017 \cdot X_7 + 0,025 \cdot X_8 + 0,074 \cdot X_9 \quad (R_3 = 0,73), \quad (4.12),$$

где: X_7 – концентрация в сыворотке крови ДК, ммоль/л;

X_8 – МДА, мкмоль/л;

X_9 – активность каталазы, мкат/ч*л.

На третьем этапе исследования выполнялись расчёты, касающиеся показателей липидного обмена и цитокинов у людей группы контроля и больных гонартрозом. Всего на этом этапе проанализировано 13 биохимических показателей. Выполнено построение прогностических уравнений. Наиболее точными в прогностическом плане явились уравнения 4.13 и 4.14:

$$Y_4 = 0,543 - 0,007 * X_{10} + 0,009 * X_{11} + 0,006 * X_{12} + 0,009 X_{13} \quad (R_4 = 0,68), \quad (4.13),$$

где: X_{10} – концентрация в сыворотке крови ИЛ, пг/мл;

X_{11} – ИЛ-6, пг/мл;

X_{12} – ИЛ-8, пг/мл;

X_{13} – ФНО- α , пг/мл.

$$Y_5 = 0,365 + 0,014 * X_{10} + 0,0045 * X_{11} + 0,003 * X_{12} + 0,0045 X_{13} + 0,17 X_{14} \quad (R_5 = 0,74), \quad (4.14),$$

где: X_{14} – уровень коэффициента атерогенности.

Полученные результаты свидетельствуют, что морфофункциональное состояние коленных суставов в динамике гонартроза изменяется, и по мере прогрессирования болезни в крови появляются разные биологически активные и сигнальные молекулы, которые характеризуют функциональный дефицит и степень разрушения суставов. Эти данные согласуются с литературными данными [2, 45, 47]. В основе разрушения и недостаточной функции коленных суставов лежат дегенеративный и воспалительный процессы. Эти процессы влияют на метаболизм костной и хрящевой ткани суставов и в целом – на метаболические процессы во всех тканях организма. Эти данные также согласуются с литературой [98, 102, 104]. Характер патологических процессов при гонартрозе с разных сторон описывают полученные в результате проведенного корреляционно-регрессионного анализа уравнения 4.10–4.14.

Анализ первого уравнения свидетельствует о повреждении костной и

хрящевой ткани, при котором в крови появляется рост концентрации гликопротеидов, хондроитинсульфатов и показателя воспалительного процесса – С-реактивного белка.

Анализ второго уравнения прибавляет к маркеру распада соединительной ткани – коллагена (β -CrossLaps), дефицит метаболита витамина D3 и гиперактивность функции щитовидной железы (в виде значений ее гормона тироксина).

Анализ третьего уравнения подчёркивает, что при гонартрозе развивается окислительный стресс, при котором нарушается баланс между перекисным окислением липидов и антиоксидантной системой, в частности, между показателями ДК и МДА с одной стороны и активностью каталазы с другой.

Анализ двух последних уравнений регрессии говорит о тесной связи между местным и общим воспалительным процессом, маркерами которого являются провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , и нарушениями на уровне липидного обмена, отражающимися на коэффициенте атерогенности.

Для оценки точности вычислений прогностических показателей с реальными на материале 20 историй болезни осуществлено сравнение. Пациенты, которые вошли в исследование, имели II-III степень тяжести гонартроза. Они поступили на лечение в РТЦ МЗ ДНР в 2021 г. Коэффициент совпадения прогностических показателей с реальными по уравнению 1 составил 75%, по второму уравнению – 75%, по третьему – 80%, по четвёртому – 80%, по пятому – 85%.

На практике для оценки тяжести гонартроза можно использовать любые уравнения, но лучше производить расчеты по нескольким уравнениям и на заключительном этапе вычислять средние значения прогностических показателей.

Таким образом, морфофункциональное состояние коленных суставов в динамике гонартроза отражает ряд биохимических маркеров местного и общего дегенеративного, воспалительного процессов и нарушенного метаболизма. Функциональная недостаточность и тяжесть поражения коленных суставов

может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, С-реактивного белка, метаболита витамина D₃, тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности. Точность этой системы в оценке функциональной недостаточности коленных суставов составляет 75 - 85%.

Резюме:

1. Разработан метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза, на основании которого может быть усовершенствована диагностика его стадий.

2. Проведена корреляция суммарной величины балльной оценки тяжести состояния больных с наиболее информативными показателями иммунологической реактивности.

3. Получен ряд регрессионных уравнений, в том числе с множеством переменных, отражающих значения балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза.

4. Показано, что при $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0.05$).

5. Экспертизой выявлена при использовании иммунологических показателей в предложенных прогностических формулах 80%-я точность диагностирования гонартроза у больных и 100%-я точность исключения гонартроза в группе практически здоровых людей.

6. Морфофункциональное состояние коленных суставов в динамике гонартроза отражает ряд биохимических маркеров местного и общего дегенеративного, воспалительного процессов и нарушенного метаболизма.

7. Функциональная недостаточность и тяжесть поражения коленных суставов может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в

которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, С-реактивного белка, метаболита витамина D₃, тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности.

8. Точность прогноза по регрессионным уравнениям, проверенная на независимой выборке 20 историй болезни, составляет по первому уравнению 75%, по второму 75%, по третьему 80%, по четвёртому 80%, по пятому 85%.

РАЗДЕЛ V

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛУТОКСИМА ПО
ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ И БИОХИМИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ У
БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО
ТИПА**

**5.1. Влияние глютоксима на показатели иммунного статуса у
пациентов с гонартрозом и сахарным диабетом второго типа**

Применение иммуномодуляторов у больных ГА и СД2 оправдано, поскольку они входят в группу риска по иммунологической недостаточности. Однако количество исследований, в которых приведены данные об исследовании иммунокорректирующей терапии у пациентов с ГА и сопутствующим СД2, крайне ограничено. Наше внимание привлёк препарат иммуномодулятор глютоксим в связи с тем, в спектре его действия значатся не только иммуномодулирующие, но и гемостимулирующие, детоксицирующие, гепатопротекторные и другие эффекты [5, 48].

Основное иммуномодулирующее действие глютоксима обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций-зависимые сигнальные пути макрофагов [5]. За счет усиления костномозгового кроветворения усиливается лимфопоэз, гранулоцито- и моноцитопоэз, а также эритропоэз [48].

Эффективность глютоксима у пациентов с сочетанной патологией с ГА и СД2 – не изучена.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось: изучение влияния глютоксима на показатели углеводного обмена, а также клеточного и гуморального иммунитета у больных гонартрозом III-ей степени тяжести и сахарным диабетом второго типа.

Результаты исследования показателей углеводного обмена у пациентов ГА III-ей степени и СД2 до и после окончания иммунокорректирующей терапии представлены на рисунке 5.1.

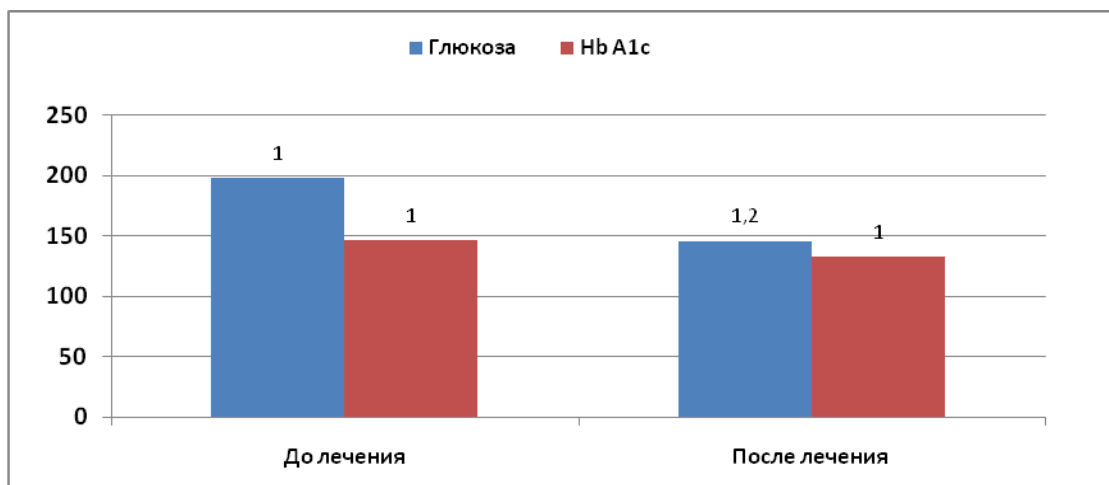


Рис. 5.1. Изменение показателей углеводного обмена в динамике лечения. Примечание: ¹ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p < 0,05$; ² – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с уровнем до начала курса глутоксима, $p < 0,05$.

Как видно из этого рисунка, у больных по сравнению с контрольной группой людей до лечения глутоксимом уровень глюкозы был повышенным на 97,9% ($p < 0,05$), а концентрация гликозилированного гемоглобина на 46,1% ($p < 0,05$). Эти показатели свидетельствовали о наличии декомпенсированного СД2 у пациентов. После проведения курса иммунокорригирующей терапии глутоксимом утренняя концентрация глюкозы в крови снизилась по сравнению с уровнем до начала иммунокоррекции на 26,3% ($p < 0,05$), а гликозилированного гемоглобина – не изменилась. Снижение гипергликемии явилось следствием действия глутоксима на иммунореактивность организма. Причину отсутствия достоверного уменьшения гликозилированного гемоглобина после курса глутоксима следует объяснить небольшим отрезком времени, при котором на молодые формы эритроцитов действовала глюкоза в более низкой концентрации. Если бы продолжительность периода более низкого уровня глюкозы была бы более трех месяцев (это среднее время жизни эритроцитов), то тогда, вероятно, уровень гликозилированного гемоглобина был бы достоверно снижен.

На втором этапе исследования были изучены иммунологические

показатели у пациентов до и после окончания курса иммунокорректирующей терапии (таблицы 5.1 и 5.2).

Таблица 5.1

Показатели клеточного иммунитета у больных гонартрозом, сочетанным с сахарным диабетом второго типа до и после окончания курса комбинированной фармакотерапии ($M \pm m$)

Показатели, ед. (референсная норма)	Контроль (n=20)	Пациенты с ГА III-ей ст. и СД2	
		До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ (4,0-8,0)	$5,6 \pm 0,32$	$8,9 \pm 0,50^1$	$7,1 \pm 0,55^2$
CD3 ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (1,02-1,41)	$1,07 \pm 0,11$	$1,56 \pm 0,09^1$	$1,83 \pm 0,3^1$
CD4 ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (0,67-0,92)	$0,65 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,07^1$	$1,42 \pm 0,09^{1,2}$
CD8 ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (0,28-0,52)	$0,36 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,03^2$
CD19 ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (0,12-0,21)	$0,20 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{1,2}$
CD56 ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (0,19-0,21)	$0,20 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02$
HLA-DR, $10^9/\text{л}$	$0,05 \pm 0,006$	$0,15 \pm 0,08^1$	$0,20 \pm 0,09^{1,2}$
ФА, % (нейтрофилов)	$64,5 \pm 5,1$	$51,4 \pm 4,3^1$	$73,5 \pm 5,6^2$
ФЧ, ед. (4-9)	$6,3 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,6^2$
НСТ-тест, % (спонтанный, 40-50)	$40,2 \pm 2,8$	$20,2 \pm 1,8^1$	$15,7 \pm 1,2^2$

Примечание: см. таблицу 1.

До лечения у этих больных уровень лейкоцитов по сравнению с показателями группы контроля был выше на 58,9% ($p < 0,05$). При этом количество лимфоцитов также было на 45,8% ($p < 0,05$) больше, чем в контроле. Рост числа лимфоцитов был обусловлен CD4⁺ клетками (их увеличение было на 52,3% $p < 0,05$), тогда как величина CD8⁺–лимфоцитов не изменялась. Число В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ не изменялось, а функциональная активность Т-лимфоцитов резко возрастала (число лимфоцитов с маркером HLA-DR). Последняя превышала значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных до иммунокорректирующей терапии снижались. В частности ФА снижалась на 20,3% ($p < 0,05$), а значения НСТ-теста

– на 49,8% ($p<0,05$). Также в группе до лечения максимальными были нарушения на уровне гуморального иммунитета. Росла концентрация ЦИК, увеличиваясь на 56,9% ($p<0,05$). При этом повышалась концентрация IgA, IgM, IgG соответственно в 2,3 раза ($p<0,05$), на 73,5% ($p<0,05$) и на 59,3% ($p<0,05$). Величина IgE, наоборот, снижалась на 46,6% ($p<0,05$).

У пациентов с ГА III-ей степени и СД2 при поступлении в стационар по сравнению с группой контроля имелись выраженные нарушения в цитокиновом статусе (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Показатели гуморального иммунитета у больных гонартрозом, сочетанным с сахарным диабетом второго типа до и после окончания курса комбинированной фармакотерапии ($M\pm m$)

Показатели, ед. (референсная норма)	Контроль (n=20)	Пациенты с ГА III-ей ст. и СД2	
		До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
ЦИК, оп.ед. (0-60)	60,0 $\pm$ 5,3	156,9 $\pm$ 10,2 ¹	140,4 $\pm$ 10,3 ¹
IgA, г/л (1,26-2,5)	1,72 $\pm$ 0,14	4,0 $\pm$ 0,3 ¹	1,83 $\pm$ 0,14 ²
IgM, г/л (0,65-1,65)	1,32 $\pm$ 0,09	2,29 $\pm$ 0,29 ¹	1,51 $\pm$ 0,17 ²
IgG, г/л (7,5-15,5)	11,8 $\pm$ 0,92	18,8 $\pm$ 1,2 ¹	13,2 $\pm$ 1,1 ²
IgE, г/л (8,7-23,9))	1,32 $\pm$ 0,09	12,6 $\pm$ 0,8 ¹	10,0 $\pm$ 0,5 ^{1,2}
ИЛ-1 β , пг/мл (0-78)	10,2 $\pm$ 1,0	69,7 $\pm$ 3,5 ¹	44,7 $\pm$ 2,6 ^{1,2}
ИЛ-4, пг/мл (0-50)	9,6 $\pm$ 0,8	38,6 $\pm$ 2,9 ¹	27,6 $\pm$ 1,4 ^{1,2}
ИЛ-6, пг/мл (0-70)	15,4 $\pm$ 3,7	85,5 $\pm$ 4,6 ¹	62,4 $\pm$ 3,4 ^{1,2}
ИЛ-8, пг/мл (0-50)	12,4 $\pm$ 0,9	208,9 $\pm$ 16,4 ¹	104,6 $\pm$ 9,9 ^{1,2}
ИЛ-10, пг/мл (10-18)	16,9 $\pm$ 1,7	24,4 $\pm$ 2,3 ¹	18,1 $\pm$ 1,7 ²
ФНО- α , пг/мл (10-32)	25,5 $\pm$ 3,4	129,3 $\pm$ 5,8 ¹	45,8 $\pm$ 4,9 ^{1,2}

Примечание: см. таблицу 5.1.

Как известно, сами цитокины являются полипептидными медиаторами иммунной системы. Они участвуют в дифференцировке предшественников клеток иммунной системы, отвечают за активацию, пролиферацию, экспрессию

молекул адгезии, предоставление антигенов, выработку антител в иммунных реакциях организма [7, 32, 131, 165]. Цитокины влияют на клетки через специфические рецепторы клеточной мембраны и вызывают активацию или подавление регулируемых ими генов [16, 31, 140]. Среди изученных нами цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α относились к провоспалительным цитокинам, а ИЛ-4 и ИЛ-10 – к противовоспалительным.

Концентрация ИЛ-1 β у пациентов до начала иммунокорректирующей терапии была повышена в 6,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – в 5,6 раза ($p<0,01$), ИЛ-8 в 16,8 ($p<0,001$), а ФНО- α – в 4,9 раза ($p<0,001$). ИЛ-1 β , являясь продуктом, секретируемым макрофагами, способен запускать каскад продукции других цитокинов (ИЛ-2, -3, -4, -5, -6 и др.), которые приводят к активации Т- и В-лимфоцитов [14, 59, 120, 170]. Повышение концентрации этого цитокина в крови обследованных пациентов свидетельствовало о воспалительной реакции в суставах, кровеносных сосудах (макроангиопатия), в тканях поджелудочной железы с развитием инсулиновой недостаточности [6, 27, 30]. ИЛ-6, синтезируемый макрофагами и эндотелиальными клетками, способен оказывать влияние не только на иммунную, но и на эндокринную систему, печень и обмен веществ [29, 145]. При ГА и СД2 ИЛ-6 отражал острое системное воспаление, инсулиновую недостаточность и инсулинорезистентность [92, 163]. Высокая концентрация ИЛ-8 указывала не только об остром воспалительном процессе в организме, но и на высокую вероятность наличия в организме бактериальной инфекции, поскольку синтез этого цитокина индуцируют еще и бактериальные токсины [28, 123]. Повышенный уровень ФНО- α , продуцируемый активированными гранулоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами и Т-лимфоцитами, был обусловлен не только этими клетками, но и инфекцией [12, 161]. ФНО- α стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, Т – и В-лимфоцитов, усиливает миграцию иммунных клеток в очаг воспаления [41, 49, 59]. У больных СД2 концентрация ФНО- α коррелирует со степенью инсулинорезистентности. У пациентов с ГА и СД2 ФНО- α отражал выраженность воспалительного процесса в суставах, ангиопатию, наличие

инфекции и инсулинорезистентность.

Продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных с сочетанной патологией увеличивалась в меньшей степени, чем провоспалительных, в частности, величина ИЛ-4 повышалась в 4,0 раза ($p < 0,001$), а ИЛ-10 – на 44,4% ($p < 0,05$). ИЛ-4, вырабатываемый в основном тучными клетками, эозинофилами и базофилами, индуцирует дифференцировку нативных Т-хелперов (Th0-клеток) в Th2-клетки [4, 59, 134]. ИЛ-10, вырабатываемый моноцитами, макрофагами, активированными Т-хелперами и ЦИК, способен подавлять воспалительный ответ, снижая производство других цитокинов [4, 170].

Повышенная концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 у обследованных нами пациентов могла объясняться подавлением чрезмерной по силе воспалительной реакции (в том числе и в тканях поджелудочной железы), а также являлась необходимым этапом образования и дифференцировки в иммунных органах Т-лимфоцитов.

У обследованных нами больных после проведения курса иммунокорректирующей терапии глутоксимом утренняя концентрация глюкозы в крови снизилась на 56,3% ($p < 0,05$), а гликозилированного гемоглобина – не изменилась. Снижение гипергликемии явилось следствием действия глутоксима на иммунореактивность организма. Если бы изменения в иммунной системе, вызванные глутоксимом, сохранились больше, чем три месяца (среднее время жизни эритроцитов и гемоглобина), то вероятно можно было бы ожидать и достоверное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина. Однако, прошёл всего лишь месяц, после начала лечения и величина гликозилированного гемоглобина только начала проявлять тенденцию к снижению.

О характере изменения иммунологической реактивности после иммунокорректирующей терапии у обследованных пациентов свидетельствовали результаты исследования, представленные в таблицах 2 и 3.

Глутоксим снизил количество лейкоцитов на 20,2% ($p < 0,05$), т.е. до уровня нормы. При этом количество Т-лимфоцитов (клеток с маркером CD3⁺)

сохранилось на высоком уровне по сравнению с контролем, но достоверно не увеличилось по сравнению с тем, что было до лечения.

На высоком уровне остались значения содержания $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов, а их величина по сравнению с уровнем до иммунокоррекции увеличивались на 30,3% ($p<0,05$) и 28,6% ($p<0,05$) соответственно. Число В-лимфоцитов, наоборот, снижалось на 29,4% ($p<0,05$). Обращало на себя внимание, что глутоксим не изменял общее число Т-лимфоцитов, но увеличивал на 33,3% ($p<0,05$) их активность.

Фагоцитарная активность нейтрофилов после курса иммунокоррекции увеличивалась на 43,0% ($p<0,05$), ФЧ – на 32,1% ($p<0,05$), а значение НСТ-теста на 22,3% ($p<0,05$) снизила.

Из показателей гуморального иммунитета значения ЦИК проявляли только тенденцию к снижению. Концентрация антител основных классов (IgA, IgM, IgG и IgE) снижалась соответственно на 54,3% ($p<0,05$), 34,1% ($p<0,05$), 29,8% ($p<0,05$) и 20,6% ($p<0,05$).

По сравнению с показателями до начала курса иммунокорректирующей терапии все показатели интерлейкинов и ФНО- α снижались, причем, в равной мере. В частности, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α снизилась на 35,9% ($p<0,05$), на 27,0% ($p<0,05$), на 49,9% ($p<0,05$) и на 29,2% ($p<0,05$) соответственно. Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 снижалась на 28,5% ($p<0,05$) и 25,8% ($p<0,05$).

Характер изменения иммунологических показателей, обусловленный действием глутоксима, полностью вписывался в механизм его иммуномодулирующего действия: он повышал функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижал количество В-лимфоцитов. Коррекция функциональной активности иммунных клеток приводила к снижению концентрации иммуноглобулинов и цитокинов.

За счет падения уровня антител, особенно IgE, а также цитокинов, угнеталась воспалительная реакция на уровне тканей коленных суставов и поджелудочной железы.

Таким образом, иммунокоррекция пациентов глутоксимом увеличивала утилизацию тканями глюкозы и уменьшала нарушение функции коленных суставов. Глутоксим повышал функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижал количество В-лимфоцитов. Он также угнетал продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов.

5.2. Оценка метаболической активности глутоксима у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Как было показано нами в предыдущей подглаве глутоксим повышал функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижал количество В-лимфоцитов]. Эти изменения приводили к угнетению синтеза иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Благодаря таким эффектам глутоксима, у больных уменьшалась гипергликемия и улучшалась функция коленных суставов. Однако влияние глутоксима на показатели белкового, жирового обмена, костного метаболизма и антиоксидантной активности крови у больных ГА III-ей степени и СД2 не изучены.

Целью настоящего фрагмента исследования являлось: изучение влияния иммуномодулятора глутоксима на показатели белкового, жирового обмена, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему крови, а также на костный метаболизм у больных ГА III-ей степени и СД2.

В таблице 5.3 представлены данные о влиянии глутоксима на показатели метаболизма белков и соединительной ткани в сыворотке крови у больных ГА III-ей степени и СД2.

Таблица 5.3

Влияние глутоксима на показатели метаболизма белков и соединительной ткани в сыворотке крови у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M \pm m$)

Показатели ед.	Контроль (n=20)	Глутоксим (n=20)	
		До лечения	После лечения
Общий белок	69,3±4,1	72,2±2,3	65,8±3,4 ²
Альбумины	48,6±4,0	43,1±3,1	45,6±4,0
Глобулины	20,7±1,9	29,0±1,8 ¹	20,2±1,9 ²
Гликопротеины	0,59±0,01	1,32±0,02 ¹	0,82±0,01 ^{1,2}
Хондроитинсульфаты	0,06±0,004	0,24±0,040 ¹	0,19±0,04 ¹
Гаптоглобин	0,69±0,01	1,35±0,03 ¹	0,81±0,03 ^{1,2}
СРБ	3,56±0,28	9,41±0,48 ¹	7,25±0,43 ^{1,2}
Мочевая кислота	205,1±19,9	319,8±25,4	286,9±18,8 ¹

Примечание: ¹ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p < 0,05$; ² – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с уровнем до начала курса глутоксима, $p < 0,05$.

Как видно из этой таблицы, у пациентов с ГА и СД2 до лечения имелось изменение соотношения альбумины/глобулины в сторону глобулинов, уровень которых по сравнению с контролем повышался на 40,0% ($p < 0,05$). У больных также была повышена концентрация гликопротеинов в 2,2 раза ($p < 0,01$), гаптоглобулинов на 95,7% ($p < 0,05$). Высокие значения этих показателей свидетельствовали в пользу разрушения хрящевой ткани суставов [7, 19, 40]. увеличение концентрации в крови СРБ в 2,6 раза ($p < 0,05$) указывало на наличие воспалительного процесса в организме пациентов.

После окончания 30-и дневного курса иммунокоррекции в крови у пациентов

уменьшалась концентрация общего белка на 8,9% ($p<0,05$). При этом на 30,3% ($p<0,05$) снизилась концентрация глобулинов. По сравнению со значениями показателей деградации коллагена и СРБ до лечения концентрация гликопротеинов уменьшилась на 37,9% ($p<0,05$), гаптоглобина – на 40,0% ($p<0,05$), а СРБ – на 22,9% ($p<0,05$). Несмотря на снижение значений данных показателей после иммунокорректирующей терапии, они все же оставались на высоком уровне, что свидетельствовало в пользу сохраняющегося процесса разрушения тканей коленных суставов и в меньшей степени и поджелудочной железы.

В таблице 5.4 представлены данные о влиянии глутоксима на показатели жирового обмена в сыворотке крови у больных ГА III–ей степени и СД2.

Таблица 5.4

Влияние глутоксима на показатели жирового обмена в сыворотке крови больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M\pm m$)

Показатели ед.	Контроль (n=20)	Глутоксим (n=20)	
		До лечения	После лечения
Общий холестерин, моль/л	4,58±0,13	6,33±0,14 ¹	5,31±0,13 ^{1,2}
Триглицериды, ммоль/л	1,16±0,1	2,91±0,15 ¹	1,44±0,12 ^{1,2}
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,68±0,09	0,99±0,12 ¹	0,86±0,08 ¹
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,22±0,14	4,66±0,13 ¹	3,52±0,14 ^{1,2}
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,64±0,09	0,76±0,03 ¹	1,18±0,08 ^{1,2}
Коэффициент атерогенности, ед.	1,79±0,11	7,33±0,11 ¹	4,87±0,11 ^{1,2}

Примечание: см. таблицу 5.3.

Из таблицы 5.4 видно, что у обследованных больных до начала иммунокорректирующего лечения имелись достоверные отклонения показателей липидограммы от значений контрольной группы людей.

В частности, концентрация общего холестерина была на 38,2% ($p<0,05$), а

триглицеридов в 2,5 раза ($p < 0,01$) выше, чем в контроле. На 45,6% ($p < 0,05$) была выше концентрация ХС ЛПОНП, в 2,1 раза ($p < 0,05$) выше концентрация ХС ЛПНП. При этом уровень ХС ЛПВП был, наоборот, на 53,7% ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе. Величину нарушений липидного обмена подчёркивал коэффициент атерогенности, превышающий уровень нормы в 4,1 раза ($p < 0,01$). Вероятно, развитие нарушений липидного обмена было тесно связано с расстройствами углеводного обмена и происходило параллельно с ним [37, 46].

После окончания курса иммунокорригирующей терапии все показатели липидного обмена изменялись в сторону восстановления своих значений. По сравнению с показателями до применения глутоксим снизил на 16,1% ($p < 0,05$) значения общего холестерина, триглицеридов – на 50,5% ($p < 0,05$), ЛПНП – на 24,5% ($p < 0,05$). Между тем концентрация ЛПОНП увеличилась на 26,5% ($p < 0,05$), а «хорошего холестерина» – ХС ЛПВП – увеличилась на 5,3% ($p < 0,05$). В целом, изменения показателей липидного обмена улучшались и об этом свидетельствовало снижение величины коэффициента атерогенности на 33,6% ($p < 0,05$).

Влияние курса глутоксима на показатели метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа представлены в таблице 5.5.

Из этой таблицы видно, что у больных в сыворотке крови до начала иммунокоррекции концентрация фосфора была на 21,7% ($p < 0,05$) больше, чем у людей группы контроля, а величина кальция не изменялась. Это говорило в пользу незначительного нарушения кальций-фосфорного баланса [19, 42].

Величина остеокальцина, маркера сниженного костного метаболизма и остеомалации, снижалась на 29,4% ($p < 0,05$). Остеокальцин необходим для связывания ионов кальция и гидроксиапатита. Он выделяется остеобластами [44, 72]. Пониженные значения остеокальцина у обследованных нами пациентов свидетельствовало об угнетении костного метаболизма и начальных проявлениях костной резорбции [58, 70].

Таблица 5.5

Влияние курса глутоксима на показатели метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа ($M \pm m$)

Показатели ед.	Контроль (n=20)	Глутоксим (n=20)	
		До лечения	После лечения
Общий кальций, ммоль/л	2,37 $\pm$ 0,005	2,29 $\pm$ 0,03	2,34 $\pm$ 0,04
Общий фосфор, ммоль/л	1,29 $\pm$ 0,02	1,57 $\pm$ 0,03 ¹	1,37 $\pm$ 0,03 ^{1,2}
Остеокальцин, нг/мл	29,6 $\pm$ 2,1	20,9 $\pm$ 2,2 ¹	25,8 $\pm$ 2,2 ²
ПТГ, пг/мл	27,1 $\pm$ 2,3	56,4 $\pm$ 2,9 ¹	37,9 $\pm$ 2,8 ^{1,2}
25(OH)D ₃ , нг/мл	29,6 $\pm$ 1,8	17,6 $\pm$ 1,7 ¹	18,4 $\pm$ 1,4 ¹
ТТГ, мкМЕ/л	2,73 $\pm$ 0,20	3,3 $\pm$ 0,2 ¹	3,0 $\pm$ 0,2
Т ₄ общий, нмоль/л	63,9 $\pm$ 2,7	125,9 $\pm$ 6,6 ¹	94,8 $\pm$ 3,4 ^{1,2}
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	42,9 $\pm$ 2,9	53,6 $\pm$ 4,2 ¹	41,5 $\pm$ 2,6 ²
B-CrossLaps, нг/мл	0,59 $\pm$ 0,01	0,72 $\pm$ 0,02 ¹	0,69 $\pm$ 0,02 ¹

Примечание: см. таблицу 5.3.

У больных ГА III-ей степени и СД2 были снижены на 40,5% ($p < 0,05$) показатели промежуточного продукта превращения витамина D₃ – 25(OH)D₃. Значения 25(OH)D₃ у этих больных указывали на гиповитаминоз. Низкими значениями витамина D₃ объясняются повышенные показатели фосфора в сыворотке крови. Активность ЩФ была повышена на 24,9% ($p < 0,05$). Обычно активность этого фермента в крови возрастает при повышении активности остеобластов или при остеомалиции [58, 70, 100, 101]. Концентрация белкового фрагмента деградации коллагена I типа β -CrossLaps у пациентов также повышалась на 22,0% ($p < 0,05$). Повышенные значения активности ЩФ и β -CrossLaps указывали на начальную стадию остеодеструкции при ГАIII-ей степени. Концентрация ПТГ у

обследованных больных была повышена в 2,1 раза ($p<0,01$), и это повышение указывало на начальный этап развития гиперпаратиреоза. При гиперпаратиреозе кальций из костей вымывается и на определённом этапе развития этого процесса появляется остеопороз или остеомалация [72, 82]. Нередко причиной гиперпаратиреоза у пациентов с ГА III-ей степени и СД2 являются нарушения всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта [78, 98]. Показатели ТТГ у обследованных нами пациентов были повышенными, превышали значения нормы на 20,9% ($p<0,05$), а тироксина – на 97,0% ($p<0,05$). Несмотря на повышение ТТГ значения этого гормона не превышали предел референтного диапазона нормы и поэтому не указывали на гипотиреозное состояние пациентов. Аналогично, значения концентрации тироксина также не выходили за диапазон нормы и поэтому у больных не было гипертиреоза.

Таким образом, у пациентов до начала проведения курса иммунокорригирующей терапии имелись нарушения метаболизма соединительной и костной ткани.

После проведения месячного курса лечения глутоксимом у обследованных больных произошло снижение концентрации общего фосфора на 12,7% ($p<0,05$). Восстановились показатели остеокальцина повысившись на 23,7% ($p<0,05$), и ТТГ. На 32,8% ($p<0,05$) снизилась концентрация ПТГ. Величина $25(\text{OH})\text{D}_3$ – не изменилась. Активность ЩФ уменьшилась на 22,6% ($p<0,05$), а концентрация β -CrossLaps осталась на прежнем уровне. В целом, иммунокоррекция повлияла на метаболизм костной и соединительной тканей, она этот метаболизм улучшила. Выраженность гиповитаминоза D_3 не изменилась.

Влияние курса иммунокорригирующей терапии на показатели ПОЛ и активность АОС в сыворотке крови у больных ГА III-ей степени и СД2 представлено на рисунке 5.2.

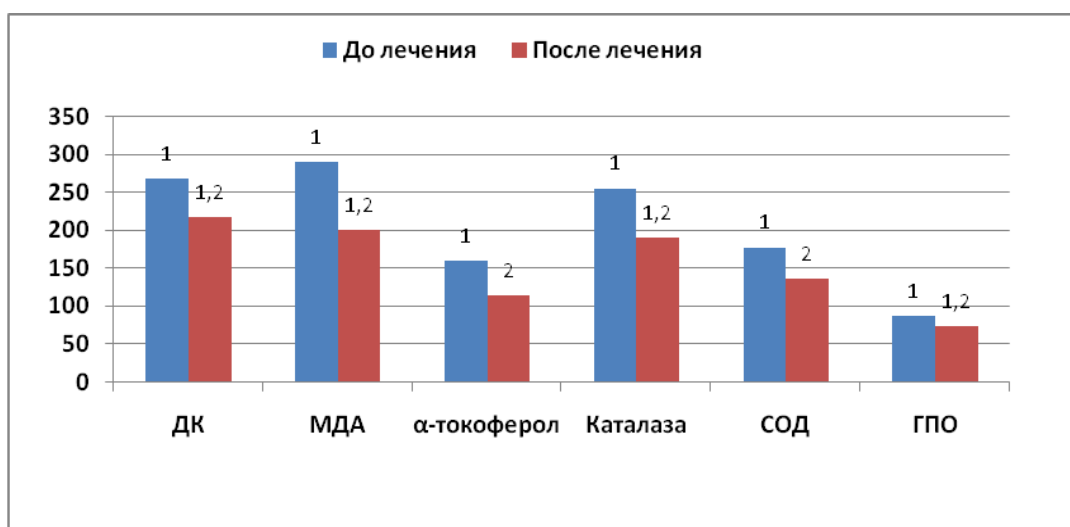


Рис. 5.2. Изменение показателей ПОЛ и АОС до и после курса иммунокорригирующей терапии (контроль – 100%). Примечание: см. рис. 1.

Как видно из этого рисунка, у больных ГА III-ей степени и СД2 до начала иммунокорригирующей терапии имело место выраженное нарушение процессов ПОЛ. Концентрация промежуточных (ДК) продуктов ПОЛ была увеличена в 2,7 раза ($p < 0,05$), а конечных (МДА) – в 2,0 раза ($p < 0,05$). Высокий уровень нарушения ПОЛ свидетельствовал о развитии в организме пациентов окислительного стресса. Из показателей защитной антиоксидантной системы (АОС) в связи с нарушением ПОЛ в сыворотке крови больных, компенсаторно повышалась концентрация α-токоферола на 59,2% ($p < 0,05$), активность каталазы увеличивалась в 2,6 раза ($p < 0,05$), СОД – на 77,3% ($p < 0,05$), а ГПО, наоборот, снижалась на 13,2% ($p < 0,05$). В целом, показатели ПОЛ возрастали в среднем в 2,8 раза, а АОС – на 69,7%. В структуре АОС наиболее слабым звеном являлся фермент ГПО. Глутатион-пероксидазная цепь, как известно, участвует в восстановлении перекиси водорода до воды [81, 137]. Она способствует сохранению целостности клеточных и внутриклеточных мембран [134, 137]. При этом сам глутатион способен инактивировать алкилирующие средства, ускорять их метаболизм, защищать ферменты клеток от окисления, осуществлять репарацию ДНК [50]. Активность ГПО следует рассматривать, как наиболее важный критерий тяжести состояния больных ГА и СД2.

После окончания курса глутоксима у пациентов имело место снижение концентрации ДК на 19,2% ($p<0,05$), а МДА – на 30,9% ($p<0,05$). Такое снижение свидетельствовало о некотором восстановлении обменных процессов, хотя они все еще были выраженными и превышали показатели контроля. Концентрация α -токоферола, активность каталазы, СОД и ГПО при этом также снижались на 28,5% ($p<0,05$), 25,5% ($p<0,05$), 23,0% ($p<0,05$) и 15,4% ($p<0,05$) соответственно. Курс глутоксима в равной мере снижал показатели ПОЛ и АОС, устраняя имевшийся дисбаланс между ними. Этим снижением интенсивность окислительного стресса уменьшалась, а в механизме действия глутоксима обнаруживалось антиоксидантное действие препарата.

Таким образом, месячный курс глутоксима, вводимого больным ГА III-ей степени и СД2, способствовал восстановлению углеводного, белкового, жирового обмена и нормализации процессов в поджелудочной железе, костной и хрящевой ткани. Помимо этого глутоксим, являясь иммунокорректором, проявлял выраженное антиоксидантное действие.

Резюме:

1. Месячный курс иммунокорректирующей терапии глутоксимом приводит к снижению концентрации глюкозы в сыворотке крови на 26,3% ($p<0,05$) и выявляет тенденцию к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина.
2. Глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов.
3. Глутоксим устраняет дисбаланс белковых фракций, снижает концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ, хондроитинсульфатов и β -CrossLaps.
4. Глутоксим способствует нормализации показателей липидограммы. В наиболее яркой форме улучшение показателей липидного обмена характеризует величина коэффициента атерогенности, который у пациентов снижался на 33,6% ($p<0,05$).

5. Иммунокоррекция не изменяет выраженность гиповитаминоза D₃ и активность щитовидной и паращитовидной желез.

6. Выявлен выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений ПОЛ и в устранении дисбаланса между показателями ПОЛ и АОС.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В структуре суставной патологии поражение коленных суставов, гонартроз (ГА), в сочетании с сахарным диабетом второго типа составляет 15-30% [8, 21, 66]. Ежегодно число таких больных увеличивается [11, 51, 121]. В патогенетическом плане дегенеративно-воспалительные изменения, развивающиеся в коленных суставах и тканях поджелудочной железы, идут параллельно [4, 145]. За счет гликозилирования белков глюкоза способна трансформировать белки тканей организма, что повышает их иммуногенность [92, 123, 163]. В свою очередь аутоантитела к антигенам коленных суставов и β - клеткам поджелудочной железы запускают новый каскад иммунновоспалительных реакций в этих органах. В результате функция суставов нарушается еще сильнее, а за счет гиперцитокинемии и роста инсулинорезистентности увеличивается гипергликемия [147].

Уточнение патогенеза ГА, сочетанного с СД2, оценка тяжести ГА и прогнозирование функциональной недостаточности коленных суставов в зависимости от нарушений отдельных видов обмена веществ и уровня цитокинов в крови представляют собой важную и недостаточно разработанную в научном плане медико-социальную проблему, от решения которой, в частности, зависит совершенствование тактики оказания медицинской помощи пациентам.

Цель исследования: уточнить патогенез ГА, усовершенствовать критерии и методы оценки тяжести ГА и определить эффективность иммуномодулятора глутоксима у больных с ГА, сочетающемся с СД2 .

Задачи исследования:

1. Установить особенности нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа;
2. Выявить особенности нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при

сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

3. Дать оценку выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

4. Дать характеристику особенностям нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

5. Разработать метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза и метод прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей, усовершенствовать диагностику его стадий у больных ГА и СД2.

6. Изучить влияние глутоксида на показатели углеводного обмена, а также клеточного и гуморального иммунитета у больных гонартрозом III-ей степени тяжести и сахарным диабетом второго типа.

7. Изучить влияние глутоксида на показатели белкового, жирового обмена, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему крови, а также на костный метаболизм у больных ГА III-ей степени и СД2.

Результаты исследования базируются на оценке клинических, рентгенологических, биохимических и иммунологических показателей пяти групп больных ($n=397$). У больных первой группы ($n=79$) был выявлен ГА I–III степени тяжести (что также соответствует стадиям болезни). Первая степень тяжести ГА была у 16, вторая – у 25, а третья у 38 человек. У больных второй группы ($n=18$) диагностирован СД2. Эта группа людей была набрана из сотрудников Республиканского травматологического центра (РТЦ) МЗ ДНР. Больные СД2 получали таблетированные сахароснижающие препараты (метформин, глимепирид). У больных третьей группы ($n=22$) выявлена третья степень тяжести ГА и СД2. По поводу СД2 пациенты также получали таблетированные сахароснижающие препараты. Средний возраст больных первой группы составил $47,5 \pm 3,7$ года, второй – $50,2 \pm 4,1$ года, третьей – $55,6 \pm 2,8$ года. По возрасту и полу различий в этих группах не было.

При разработке метода балльной оценки балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза и прогноза его тяжести на основании лабораторных показателей использованы результаты анализа историй болезни еще двух групп больных. У больных четвертой группы ($n=146$) имел место гонартроз I–III степени тяжести (что также соответствует стадиям болезни). У больных пятой группы ($n=132$) гонартроза не было. Они обращались в поликлинику в основном по поводу проявлений остеохондроза позвоночника. У больных гонартрозом I степень тяжести была в 45,3% ($n=66$), II степень – в 41,0% ($n=60$), III степень – в 13,7% ($n=20$). Средний возраст больных четвертой группы составил $48,7 \pm 4,3$ года, пятой группы – $44,6 \pm 3,9$ года.

Пациенты находились на стационарном лечении в клиниках НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2006–2021 гг.

Все пациенты третьей группы с ГА III степени тяжести и СД2 ($n=22$) до назначения иммунокорректирующей терапии получали обезболивающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств и таблетированные сахароснижающие препараты, в основном метформин и глимепирид. В качестве иммуномодулятора больным после обследования был назначен глутоксим (ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия, г. Санкт-Петербург). Согласно инструкции препарат вводили внутримышечно ежедневно в дозе 10 мг в течение 30 дней.

Работа состояла из нескольких этапов исследования. На первом этапе нами устанавливались особенности нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа. Наиболее тяжёлые нарушения в углеводном (рис. 1), жировом (рис. 2) и белковом (рис. 3.1–3.2.) обмене наблюдались у пациентов с гонартрозом III-ей степени тяжести и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

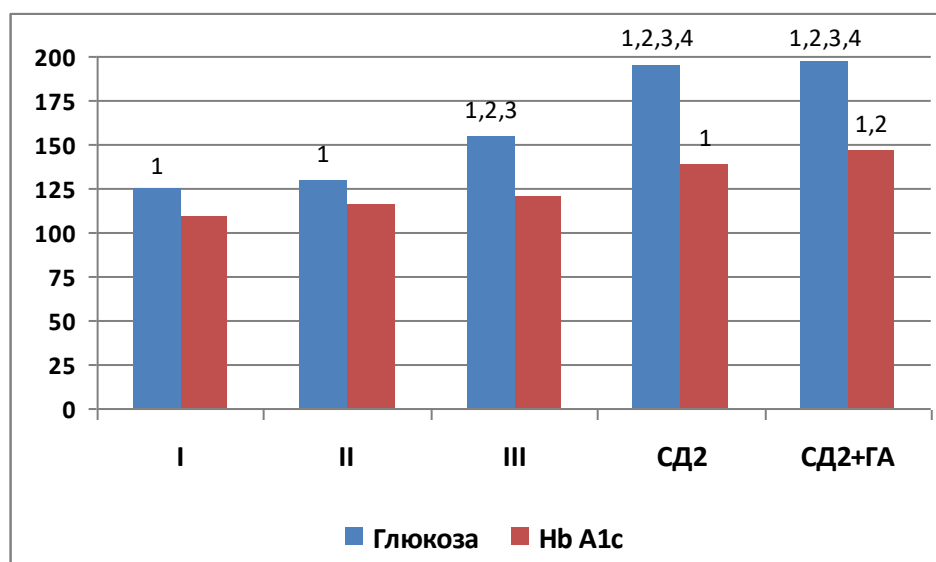


Рис. 1. Показатели углеводного обмена в сыворотке крови людей группы контроля и у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, $p < 0,05$; контроль – 100%.

²⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой I стадии гонартроза, $p < 0,05$;

³⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой II стадии гонартроза, $p < 0,05$;

⁴⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с группой III стадии гонартроза, $p < 0,05$;

⁵⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с CD2, $p < 0,05$.

У больных гонартрозом III-ей степени тяжести, в частности, уровень гипергликемии превышал значения группы контроля на 54,0% ($p < 0,05$), а концентрация гликозилированного гемоглобина не повышалась. При сочетанной патологии уровень глюкозы повышался на 97,9% ($p < 0,05$), гликозилированного гемоглобина – на 46,1% ($p < 0,05$).

По сравнению с показателями больных ГА III-ей степени без CD2 сопутствующий CD2 влиял на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21,6% ($p < 0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугублял воспаление в суставах и утяжелял нарушения обмена. В частности, он

увеличивал содержание общего холестерина на 14,3 ($p<0,05$), триглицеридов – на 95,3 ($p<0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p<0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p<0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижал на 25,5% ($p<0,05$).

Было установлено, что с увеличением тяжести ГА увеличивался дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, наблюдается также рост гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ (белки острой фазы). Сопутствующий СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести повышал в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p<0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p<0,05$), а С-реактивного белка на 25,6% ($p<0,05$).

На втором этапе исследования нами были выявлены особенности нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

Нами также показано, что в группе больных с ГА и СД2 по сравнению с группой в которой был только ГА страдал метаболизм соединительной и костной ткани. Установлено, что у больных ГА, СД2 и СД2 и ГА имели место нарушения метаболизма белков, соединительной и костной ткани. В группе пациентов с ГА и СД2 концентрация общего кальция снижалась на 9% ($p<0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p<0,05$), 25(ОН)Д3 на 15,4% ($p<0,05$). При этом концентрация ПТГ возрастала на 27,6% ($p<0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p<0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p<0,05$). У них в сыворотке крови увеличивалась концентрация хондроитинсульфатов и β -CrossLaps, что указывало на повреждения в суставах хрящевой и костной ткани. Коррекция гиповитаминоз D₃ должна найти отражение в схемах у всех больных.

На третьем этапе исследования осуществлена оценка выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа (рис. 2).

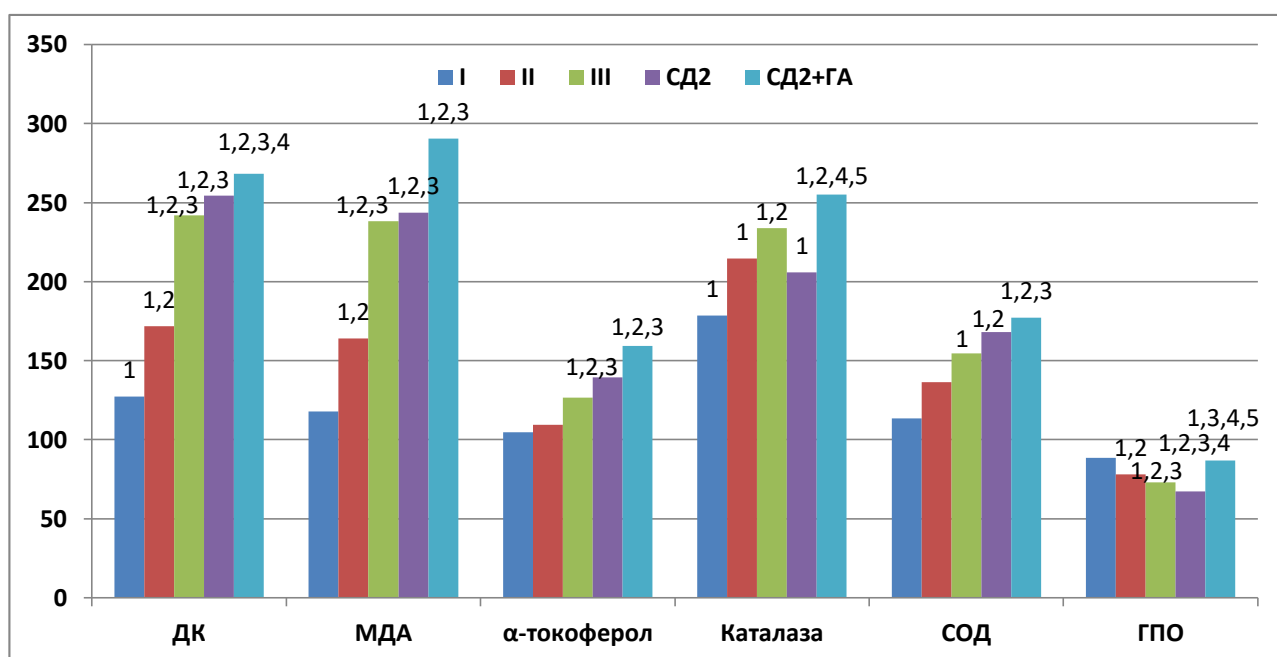


Рис. 2. Показатели оксидативного стресса в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Примечание: см. рис. 1.

Установлено, что у пациентов с гонартрозом, сахарным диабетом второго типа и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом формируется окислительный стресс. У больных с гонартрозом III-й степени, у больных СД2 и у больных с сочетанной патологией имеют место наибольшие нарушения в обмене веществ с максимальным дисбалансом на уровне ПОЛ и АОС. В целом, СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести усугубляет выраженность окислительного стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p<0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p<0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p<0,05$).

Анализ полученных данных показал, что для оценки тяжести состояния обследованных пациентов первостепенное значение должна иметь активность фермента глутатионпероксидазы.

Выраженный окислительный стресс у больных гонартрозом III-й степени и при его сочетании с сахарным диабетом второго типа указывал на необходимость включения в схемы лечения этих больных препаратов антиоксидантного действия, особенно направленных на защиту глутатионпероксидазного комплекса.

На четвёртом этапе исследования были выявлены особенности нарушений клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа. На рис. 3 показан уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Как видно из этого рисунка наиболее тяжёлые нарушения в иммунологическом ответе организма наблюдались у пациентов с гонартрозом III-ей степени тяжести и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом

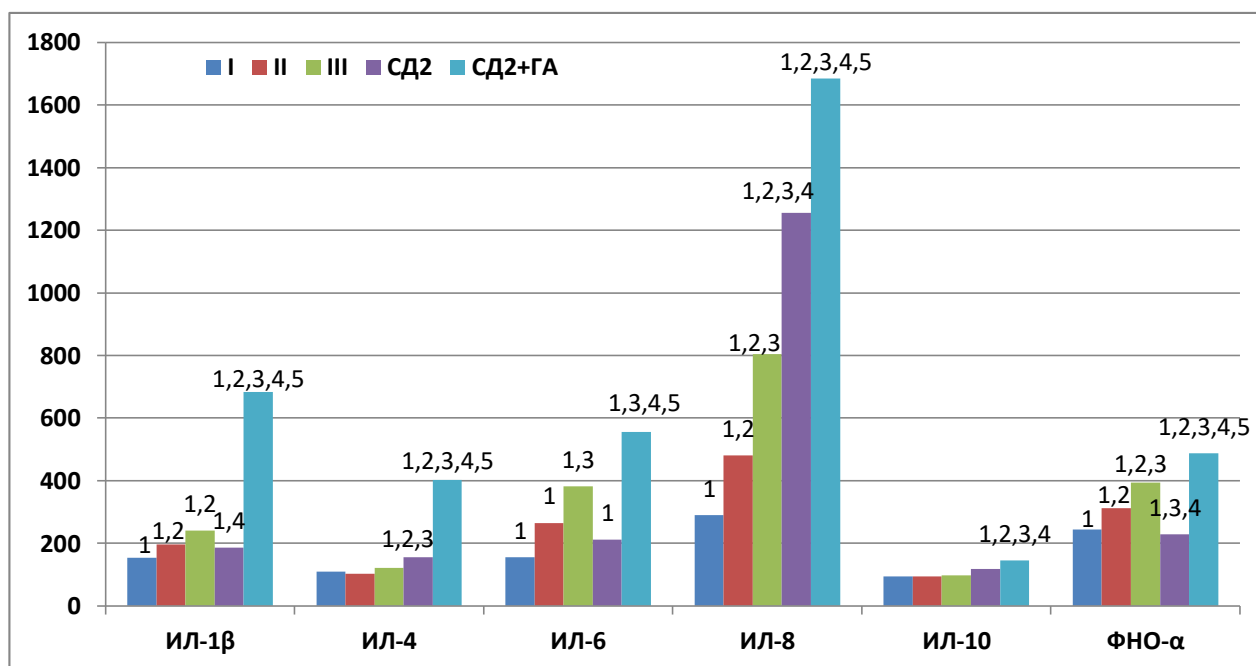


Рис. 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Примечание: см. рис. 1.

Концентрация ИЛ-1β у пациентов с гонартрозом III-ей степени, в частности, была повышена в 2,4 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – в 3,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-8 – в 8,0 раз ($p<0,001$), а ФНО-α – в 3,9 раза ($p<0,01$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 по отношению к контролю не изменялась. При сочетанной патологии концентрация ИЛ1β возрастала в 6,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – в 5,6 раза ($p<0,01$), ИЛ-8 – в 12,6 раза ($p<0,001$), ФНО-α – в 4,9 раза ($p<0,001$). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 резко повышалась в 4,0 раза ($p<0,001$), а ИЛ-10 – на 44,4% ($p<0,05$).

СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести увеличивает концентрацию ИЛ- 1β в 2.8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p<0,05$), ИЛ-8 – в 2.1 раза ($p<0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p<0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастала в 3,3 ($p<0,01$) и в 2,1 раза ($p<0,05$) соответственно. Полученные данные подтверждали мнение, что одним из ведущих звеньев патогенеза сочетанной патологии у этих больных являлась гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на функцию коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Она усиливала воспалительный процесс в суставах и тканях поджелудочной железы.

При изучении показателей клеточного иммунитета было установлено, что у больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ не изменялось, а функциональная активность Т-лимфоцитов резко возрастала (число лимфоцитов с маркером HLA-DR). Последняя превышала значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p<0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных снижались. В частности ФА снижалась на 20,3% ($p<0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p<0,05$).

На пятом этапе исследования мы ставили задачу разработки критериев прогностической оценки тяжести состояния больных гонартрозом.

Результаты исследования показали, что на основании ряда клинических, рентгенологических и иммунологических показателей можно прогнозировать вероятность возникновения гонартроза и тяжесть состояния больных. Нами разработан метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза, на основании которого может быть усовершенствована диагностика его стадий. Получен ряд регрессионных уравнений, в том числе с множеством переменных, отражающих значения балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза (критерий Y). Показано, что при $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p<0.05$). Результаты прогнозирования, получаемые с помощью предложенных нами методов, целесообразно использовать в лечебной практике для решения задач оценки

тяжести состояния и эффективности лечения больных гонартрозом.

На шестом этапе исследования осуществлена разработка метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей.

Для разработки метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза нами выбраны наиболее информативные биохимические показатели, которые отражали соответствующие состояния организма, имевшие отношение к функциональной активности коленных суставов. Цифровые обозначения этой активности были определены как объект прогноза – «У». За $У = 1$ принимали отсутствие функциональной недостаточности коленных суставов; за $У = 2$ – ограничение подвижности суставов (I степень функциональной недостаточности); за $У = 3$ – значительное ограничение подвижности суставов (третья группа инвалидности). Больной вынужден менять профессию (II степень функциональной недостаточности коленных суставов); за $У = 4$ – принимали анкилоз суставов, при котором наблюдалась полная потеря трудоспособности (вторая группа инвалидности). У больного диагностировали III степень функциональной недостаточности коленных суставов; за $У = 5$ – анкилоз суставов и невозможность самообслуживания (первая группа инвалидности) и IV степень функциональной недостаточности коленных суставов. В соответствии с величинами «У» для решения задач прогнозирования образовано пять подгрупп людей. В первой подгруппе было 20 человек, во второй 16, в третьей 25, в четвертой 48, в пятой 12 человек.

На всех этапах исследования подвергли анализу биохимические показатели, характеризующие состояние разных видов обмена, состояние соединительной ткани (костной и хрящевой), а также уровень цитокинов в сыворотке крови. При отборе показателей оценивали корреляцию значений этих показателей с величиной «У», а при оценке множественной корреляции R . В результате такого анализа и дальнейшего построения прогностических формул получили регрессионные уравнения, содержавшие некоторое количество аргументов с максимальным значением коэффициентов корреляции этих

показателей со значениями «У» и минимальной величиной коэффициентов взаимной корреляции.

Далее мы провели корреляционно-регрессионный анализ (проанализировано 16 биохимических показателей). В результате этого анализа построены прогностические уравнения. Ниже представлены два уравнения с наибольшими величинами коэффициентов множественной корреляции:

$$Y_1 = -1,08 + 0,64 \cdot X_1 + 4,56 \cdot X_2 + 0,4 \cdot X_3 \quad R_1 = 0,56, \quad (1),$$

где: X_1 – концентрация в сыворотке крови людей гликопротеинов, г/л;

X_2 – хондроитинсульфатов, г/л;

X_3 – С-реактивного белка, г/л.

$$Y_2 = -0,77 - 0,07 \cdot X_4 + 0,012 \cdot X_5 + 5,86 \cdot X_6 \quad (R_2 = 0,58), \quad (2),$$

где: X_4 – концентрация в сыворотке крови людей метаболита витамина D3-25(OH)D3, нг/мл;

X_5 – тироксина (T_4), нмоль/л;

X_6 – β -CrossLaps, нг/мл.

Далее выполнялись расчёты, касающиеся показателей оксидативного стресса у людей группы контроля и больных гонартрозом. Всего на этом этапе проанализировано шесть биохимических показателей. Выполнено построение прогностических уравнений. Наиболее точным в прогностическом плане явилось уравнение 3:

$$Y_3 = -1,52 - 0,017 \cdot X_7 + 0,025 \cdot X_8 + 0,074 \cdot X_9 \quad (R_3 = 0,73), \quad (3),$$

где: X_7 – концентрация в сыворотке крови ДК, ммоль/л;

X_8 – МДА, мкмоль/л;

X_9 – активность каталазы, мкат/ч*л.

Далее выполнялись расчёты, касающиеся показателей липидного обмена и цитокинов у людей группы контроля и больных гонартрозом. Всего на этом этапе проанализировано 13 биохимических показателей. Выполнено построение прогностических уравнений. Наиболее точными в прогностическом плане явились уравнения 4 и 5:

$$Y_4 = 0,543 - 0,007 \cdot X_{10} + 0,009 \cdot X_{11} + 0,006 \cdot X_{12} + 0,009 \cdot X_{13} \quad (R_4 = 0,68), \quad (4),$$

где: X_{10} – концентрация в сыворотке крови ИЛ, пг/мл;

X_{11} – ИЛ-6, пг/мл;

X_{12} – ИЛ-8, пг/мл;

X_{13} – ФНО- α , пг/мл.

$$Y_5 = 0,365 + 0,014 * X_{10} + 0,0045 * X_{11} + 0,003 * X_{12} + 0,0045 X_{13} + 0,17 X_{14} \quad (R^2 = 0,74),$$

(5),

где: X_{14} – уровень коэффициента атерогенности.

Экспертизой выявлена при использовании иммунологических показателей в предложенных прогностических формулах 80%-я точность диагностирования гонартроза у больных и 100%-я точность исключения гонартроза в группе практически здоровых людей.

В целом, полученные результаты свидетельствовали, что морфофункциональное состояние коленных суставов в динамике гонартроза изменяется, и по мере прогрессирования болезни в крови появляются разные биологически активные и сигнальные молекулы, которые характеризуют функциональный дефицит и степень разрушения суставов. Эти данные согласуются с литературными данными [2, 8, 47].

На заключительных этапах исследования мы изучали влияние глутоксима на показатели углеводного обмена, клеточного и гуморального иммунитета, а также на все остальные метаболические процессы у больных гонартрозом III-ей степени тяжести и сахарным диабетом второго типа.

Выбор глутоксима для иммунологической коррекции ГА и СД2 был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием [5, 48]. Из литературных данных известно, что глутоксим обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активизирует систему фагоцитоза; оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал-передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов, воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов

[5].

Глутоксим (ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия, г. Санкт-Петербург) согласно инструкции вводили внутримышечно ежедневно в дозе 10 мг в течение 30 дней.

Нами было установлено, что месячный курс иммунокорректирующей терапии глутоксимом приводит к снижению концентрации глюкозы в сыворотке крови на 26,3% ($p<0,05$) и выявляет тенденцию к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина.

При изучении иммунологических изменений в процессе лечения глутоксимом были получены следующие результаты. Иммунологические показатели у пациентов до и после окончания курса иммунокорректирующей терапии представлены на рис. 4 и 5.

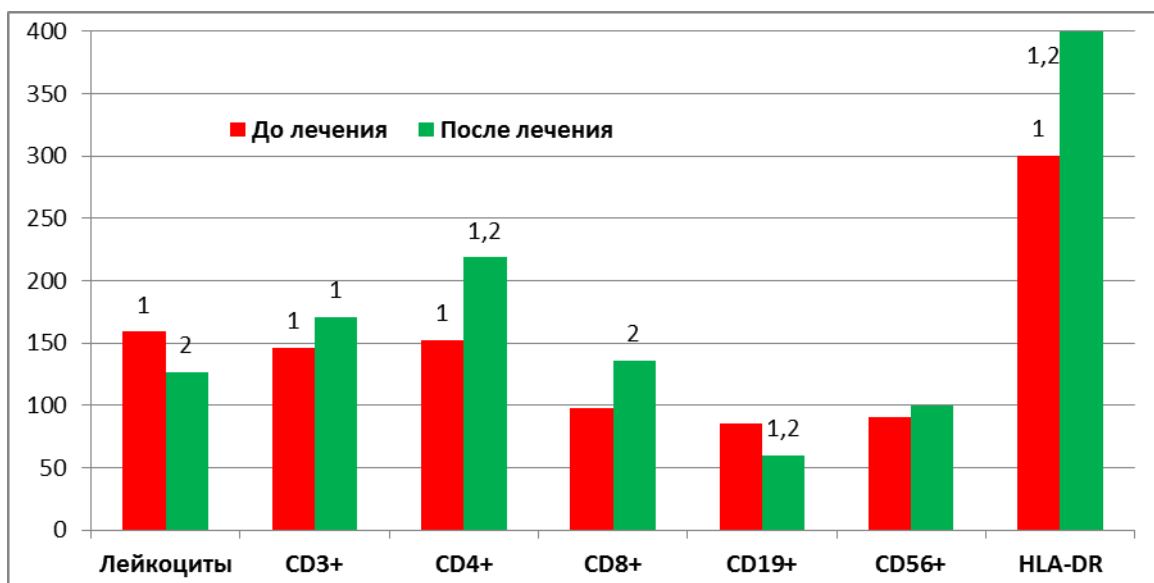


Рис. 4. Изменение показателей клеточного иммунитета после курса лечения глутоксимом у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Примечание: 1 – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p<0,05$; 2 – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с уровнем до начала курса глутоксима, $p<0,05$.

У больных после проведения курса иммунокорректирующей терапии глутоксимом снижалось количество лейкоцитов на 20,2% ($p<0,05$), т.е. до уровня нормы. При этом количество Т-лимфоцитов (клеток с маркером CD3⁺)

сохранилось на высоком уровне по сравнению с контролем, но достоверно не увеличилось по сравнению с тем, что было до лечения. На высоком уровне остались значения содержания $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов, а их величина по сравнению с уровнем до иммунокоррекции увеличивались на 30,3% ($p<0,05$) и 28,6% ($p<0,05$) соответственно. Число В-лимфоцитов, наоборот, снижалось на 29,4% ($p<0,05$). Обращало на себя внимание, что глутоксим не изменял общее число Т-лимфоцитов, но увеличивал на 33,3% ($p<0,05$) их активность.

Фагоцитарная активность нейтрофилов после курса иммунокоррекции увеличивалась на 43,0% ($p<0,05$), ФЧ – на 32,1% ($p<0,05$), а значение НСТ-теста на 22,3% ($p<0,05$) снизила.

Из показателей гуморального иммунитета значения ЦИК проявляли только тенденцию к снижению (рис. 10). Концентрация антител основных классов (IgA, IgM, IgG и IgE) снижалась соответственно на 54,3% ($p<0,05$), 34,1% ($p<0,05$), 29,8% ($p<0,05$) и 20,6% ($p<0,05$).

По сравнению с показателями до начала курса иммунокорректирующей терапии все показатели интерлейкинов и ФНО- α снижались, причем, в равной мере. В частности, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α снизилась на 35,9% ($p<0,05$), на 27,0% ($p<0,05$), на 49,9% ($p<0,05$) и на 29,2% ($p<0,05$) соответственно. Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 снижалась на 28,5% ($p<0,05$) и 25,8% ($p<0,05$) (рис. 5).



Рис. 5. Изменение показателей цитокинов после курса лечения глутоксимом у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Примечание: см. рис. 4.

Характер изменения иммунологических показателей, обусловленный действием глутоксима, полностью вписывался в механизм его иммуномодулирующего действия: он повышал функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижал количество В-лимфоцитов. Коррекция функциональной активности иммунных клеток приводила к снижению концентрации иммуноглобулинов и цитокинов. За счет падения уровня антител, особенно IgE, а также цитокинов, угнеталась воспалительная реакция на уровне тканей коленных суставов и поджелудочной железы.

Таким образом нами показано, что глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов.

При изучении влияния глутоксима на биохимический статус больных ГА и СД2 были получены следующие результаты. В крови у пациентов уменьшалась концентрация общего белка на 8,9% ($p < 0,05$). При этом на 30,3% ($p < 0,05$) снизилась концентрация глобулинов. По сравнению со значениями показателей деградации коллагена и СРБ до лечения концентрация гликопротеинов уменьшилась на 37,9% ($p < 0,05$), гаптоглобина – на 40,0% ($p < 0,05$), а СРБ – на 22,9% ($p < 0,05$). Несмотря на

снижение значений данных показателей после иммунокорректирующей терапии, они все же оставались на высоком уровне, что свидетельствовало в пользу сохраняющегося процесса разрушения тканей коленных суставов и в меньшей степени и поджелудочной железы.

При изучении влияния глутоксима на показатели жирового обмена в сыворотке крови у больных ГА III-ей степени и СД2 было установлено, что препарат способствовал нормализации показателей липидограммы. По сравнению с показателями до применения глутоксима иммунокоррекция снизила на 16,1% ($p<0,05$) значения общего холестерина, триглицеридов – на 50,5% ($p<0,05$), ЛПНП – на 24,5% ($p<0,05$). Между тем концентрация ЛПОНТ увеличилась на 26,5% ($p<0,05$), а «хорошего холестерина» – ХС ЛПВП – увеличилась на 5,3% ($p<0,05$). В целом, изменения показателей липидного обмена улучшались и об этом свидетельствовало снижение величины коэффициента атерогенности на 33,6% ($p<0,05$).

Установлено, что у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа в сыворотке крови после проведения месячного курса лечения глутоксимом произошло снижение концентрации общего фосфора на 12,7% ($p<0,05$). Восстановились показатели остеокальцина, повысившись на 23,7% ($p<0,05$), и нормализовались значения ТТГ. На 32,8% ($p<0,05$) снизилась концентрация ПТГ. Величина 25(OH)D₃ – не изменилась. Активность ЩФ уменьшилась на 22,6% ($p<0,05$), а концентрация β -CrossLaps осталась на прежнем уровне. В целом, иммунокоррекция повлияла на метаболизм костной и соединительной тканей, она этот метаболизм улучшила. Выраженность гиповитаминоза D₃ не изменилась. В целом, препарат способен устранять дисбаланс белковых фракций, снижать концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ, хондроитинсульфатов и β -CrossLaps.

Влияние курса иммунокорректирующей терапии на показатели ПОЛ и активность АОС в сыворотке крови у больных ГА III-ей степени и СД2 представлено на рисунке 6.

Нами также выявлен выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений ПОЛ и в устранении дисбаланса между

показателями ПОЛ и АОС.

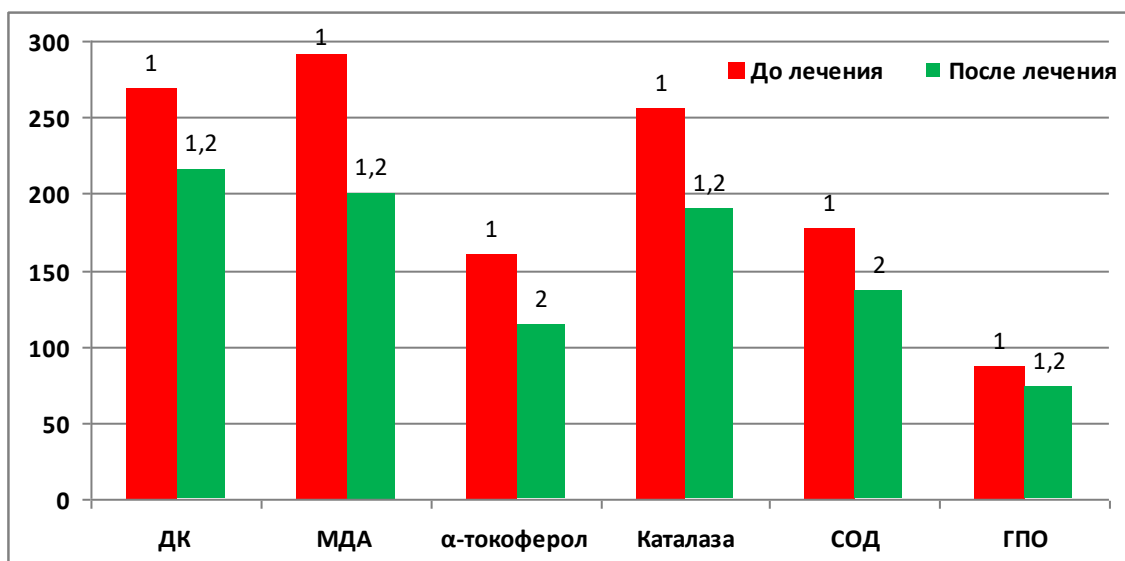


Рис. 6. Изменение показателей ПОЛ и АОС до и после курса иммунокорригирующей терапии (контроль – 100%). Примечание: см. рис. 4.

Как видно из этого рисунка, у больных ГА III-ей степени и СД2 после окончания курса глутоксима имело место снижение концентрации ДК на 19,2% ($p < 0,05$), а МДА – на 30,9% ($p < 0,05$). Такое снижение свидетельствовало о некотором восстановлении обменных процессов, хотя они все еще были выраженными и превышали показатели контроля. Концентрация α -токоферола, активность каталазы, СОД и ГПО при этом также снижались на 28,5% ($p < 0,05$), 25,5% ($p < 0,05$), 23,0% ($p < 0,05$) и 15,4% ($p < 0,05$) соответственно. Курс глутоксима в равной мере снижал показатели ПОЛ и АОС, устраняя имевшийся дисбаланс между ними. Этим снижением интенсивность окислительного стресса уменьшалась, а в механизме действия глутоксима обнаруживалось антиоксидантное действие препарата.

Таким образом, глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он также угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Препарат также способствует нормализации показателей липидограммы. Выявлен

выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений перекисного окисления липидов и в устранении дисбаланса между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и достигнуто новое решение актуальной научной задачи по установлению патогенетической значимости нарушений в углеводном, жировом, белковом обмене и метаболизме костной ткани, в разработке методов оценки тяжести и прогноза гонартроза, а также в определении эффективности иммуномодулятора глутоксима у больных с гонартрозом, сочетающимся с сахарным диабетом второго типа.

1. У больных гонартрозом (ГА) I-III-ей степени тяжести, сахарным диабетом второго типа (СД2) и ГА III-ей степени тяжести и СД2 имеются выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. У них формируется гиповитаминоз Д3, угнетается метаболизм соединительной и костной ткани, развиваются окислительный стресс и иммунная недостаточность. В наибольшей степени все эти расстройства диагностируются у больных ГА III-ей степени и СД2.

2. По сравнению с показателями больных ГА III-ей степени без СД2 сопутствующий СД2 влияет на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21,6% ($p<0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугубляет воспаление в суставах и утяжеляет нарушения во всех видах обмена. В частности, он увеличивает содержание общего холестерина на 14,3 ($p<0,05$), триглицеридов – на 95,3 ($p<0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p<0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p<0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижает на 25,5% ($p<0,05$).

3. Сопутствующий СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести повышает в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p<0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p<0,05$), а С-реактивного белка на 25,6% ($p<0,05$). В этой группе больных страдает метаболизм соединительной и костной ткани, при котором концентрация общего кальция снижается на 9% ($p<0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p<0,05$), 25(ОН)Д3 на 15,4% ($p<0,05$). При этом концентрация ПТГ

возрастает на 27,6% ($p<0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p<0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p<0,05$).

4. СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести усугубляет выраженность окислительного стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p<0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p<0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p<0,05$). В этой группе больных в крови резко возрастает концентрация ИЛ-1 β в 2.8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p<0,05$), ИЛ-8 – в 2.1 раза ($p<0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p<0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастает в 3.3 ($p<0,01$) и в 2.1 раза ($p<0,05$) соответственно. Гиперцитокинемия усиливает воспалительный процесс в суставах и тканях поджелудочной железы.

5. У больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ не изменяется, а функциональная активность Т-лимфоцитов (лимфоцитов с маркером HLA-DR) резко возрастает. В частности, активность Т-лимфоцитов превышает значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p<0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных ГА и СД2 снижаются. В частности, ФА снижается на 20,3% ($p<0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p<0,05$).

6. Оценка тяжести ГА в баллах может быть осуществлена на основании учета клинко-рентгенологических признаков ГА(критерий Y). При $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p<0.05$). Дополняет такую оценку тяжести учет уровня провоспалительных цитокинов. С помощью прогностических уравнений точность оценки тяжести стадий ГА составляет 80% , а исключение наличия ГА – 100%.

7. Функциональная недостаточность и тяжесть поражения коленных суставов, в том числе у больных сопутствующим СД2, может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, С-реактивного белка, метаболита витамина D3, тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности. Точность прогноза по регрессионным уравнениям, проверенная

на независимой выборке 20 историй болезни, составляет по первому уравнению 75%, по второму 75%, по третьему 80%, по четвёртому 80%, по пятому 85%.

7. Глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он также угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Препарат также способствует нормализации показателей липидограммы. В наиболее яркой форме улучшение показателей липидного обмена характеризует величина коэффициента атерогенности, который у пациентов снижался на 33,6% ($p < 0,05$). Иммунокоррекция не изменяет выраженность гиповитаминоза D₃ и активность щитовидной и паращитовидной желез. Выявлен выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений перекисного окисления липидов и в устранении дисбаланса между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика тяжести гонартроза, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом второго типа, должна быть комплексной и включать в себя не только клиническое, но также биохимическое и иммунологическое исследование.
2. Разработанный нами метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза и метод прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основании биохимических и иммунологических показателей может быть рекомендован для практического применения в клинике.
3. Выявленные у больных нарушения в обмене веществ (углеводном, белковом, жировом), в метаболизме костной и хрящевой ткани, а также обусловленные окислительным стрессом, патологией иммунной системы и дефицитом витамина Д₃ нуждаются в соответствующей фармакологической коррекции.
4. Глутоксим, вводимый в дозе 10 мг внутримышечно на протяжении 30 дней, позитивно влияет на биохимический и иммунный статус больных с тяжелым гонартрозом и сахарным диабетом второго типа и может быть использован в комплексной терапии этих больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Москва: ПРИНТ, 2017. С. 184.
2. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова / Современная ревматология. – 2019. – №2. – С. 9–21.
3. Алексеева Л.М. Остеоартроз и ожирение / Л.М. Алексеева, Е.А. Скребкова // Научно–практическая ревматология. – 2015. – Т.53, №5. – С. 542–552.
4. Андреева Л.С. Роль цитокинов в патогенеза сахарного диабета / Л.С. Андреева, Л.Ю. Хамнуева, О.В. Шагун // Сибирский мед. журнал. – 2003. – Т.38, №3. – С. 5–8.
5. Антонов В.Г. Возможный механизм модулирующего влияния препарата Глутоксим на регуляторное действие цитокинов / В.Г. Антонов, А.Е. Антушевич, Е.Б. Бурова и др. // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 73.
6. Асфандиярова Н.С. Сахарный диабет 2 типа – аутоиммунное заболевание? / Н.С. Асфандиярова // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, №1. – С.9–18.
7. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза / В.В. Бадюкин // Consilium Medicum. – 2009. – №11(9). – С. 91–95.
8. Бадюкин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение / В.В. Бадюкин // Современная ревматология. – 2013. – №3. – С. 70–75.
9. Бадюкин В.В. Профилактика прогрессирования остеоартроза // В.В. Бадюкин / Медицинский совет. – 2011. – №5–6. – С. 106–111.
10. Бадюкин В.В. Современные аспекты патогенетической терапии остеоартроза // В.В. Бадюкин / Медицинский совет. – 2013. – №12. – С. 77–83.
11. Балабанова Р.М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ–10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно–

практическая ревматология. – 2012. – №3. – С. 10–12.

12. Безбородова Т.А. Диагностическое использование новых патогенетических маркёров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом / Т.А. Безбородова, А.А. Тарасов, Е.А. Резникова и др. // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 28–32.

13. Бенсман В.М. Хирургия гнойно–некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей / В.М. Бенсман. – М.: Медпрактика – М., 2015. – 495 с.

14. Борисова А.М. Иммунный статус при различных формах инсулинзависимого сахарного диабета / А.М. Борисова, С.С. Ефунин, А.Э. Матюков и др. // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 65, №10. – С. 17–20.

15. Бубнова Н.А. Обобщённый опыт применения Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина–2) в лечении хирургических заболеваний: пособие для врачей. / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова // Санкт–Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. – СПб: Альтер Эго, 2010. – 80 с.

16. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: дис. д–ра биол. наук / Варюшина Е.А. – Санкт–Петербург: 2012. – 256 с.

17. Васина Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.И. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16, №1. – С. 4–15.

18. Володин Н.Н. Справочник по иммунотерапии для практического врача/ Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, С.В. Дмитриук С.В. и др. – СПб: Диалог, 2020. – 446 с.

19. Волотовский А.И. Регенерация костной ткани в норме и при патологии: методические рекомендации/ А.И. Волотовский, Е.Р. Макаревич, В.Э. Чирак // Минск: БГМУ, 2020. – 24 с.

20. Гаврилова В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.

21. Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т.46, №1. – С. 32–39.
22. Герасименко М.А. Остеоартроз: учеб.–метод. пособие / М.А. Герасименко, А.В. Белецкий. – Минск: БГМУ, 2021. – 48 с.
23. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.
24. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский // Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
25. Гришина Т.И. Лечение гнойно–септических осложнений у больных диабетом. Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний / Т.И. Гришина. – М., 2003. – 67 с.
26. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. – М.: «Медицина», 1978. – 318 с.
27. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М., Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
28. Дедов И.И. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // М.: МИА, 2017. – 743 с.
29. Дедов И.И. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // МИА, 2016. – 576 с.
30. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико–статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – №20(1). – С. 13–41.
31. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике / Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
32. Дмитриева Л.А. Прогностическая значимость оценки цитокинового профиля у больных с коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава /

Л.А. Дмитриева, В.Ф. Лебедев, О.Л. Черных // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9, №3. – С. 56–64.

33. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы / А.И. Дубиков // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С.82–88.

34. Дядык А.И. Остеоартроз: вопросы патогенеза, диагностики, лечебной тактики // А.И. Дядык, И.С. Маловичко, И.И. Здиховская, Н.И. Шпилевая // Новости медицины и фармации. – 2012. – №1-2 (399-400). – С. 23-29.

35. Ермолаева М.В. Остеоартроз у шахтеров: особенности течения, патогенеза, лечения / М.В. Ермолаева, И.А. Козинская, С.А. Мицукова, В.К. Гринь // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т.4. – №2. – С. 132–133.

36. Журавлева Л.В. К вопросу о патогенезе поражения суставов при сахарном диабете / Л.В. Журавлева, В.А. Федоров, М.А. Олейник // Therapia. – 2017. – № 3 (118). – С. 8–11.

37. Загребин Е.А. Корреляции показателей липидного профиля и гликозилированного гемоглобина как новый прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета 2-ого типа / Е.А. Загребин, Е.А. Шевченко, Е.Ю. Иванченко, В.И. Успенский и соавт. // СТМ. – 2020. – Т.12, №2. – С. 87–92.

38. Замечник Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №2. – С. 393–394.

39. Зеленина Т.А. Применение препарата полиоксидония в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / Т.А. Зеленина, А.Б. Земляной, Т.В. Глазнова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №10. – С. 113–117.

40. Зоря В.И. Деформирующий артроз коленного сустава: руководство / В.И. Зоря, Г.Д. Лазишвили, Д.Е. Шпаковский. – Москва: Литтерра, 2010. – 320 с.

41. Ильина Н.И. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения) / Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Б.В. Пенегин, Н.Х. Сетдикова // Иммунология. – 2020. – №5. – С. 8–9.

42. Кабалык М.А. Клинико–молекулярные взаимосвязи дислипидемии и ме-

таболического фенотипа остеоартрита / М.А. Кабалык, А.Б. Суняйкин // Медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2017. – Т.25, №3. – С. 391–398.

43. Кабалык М.А. Молекулярные подтипы остеоартрита / М.А. Кабалык, С.В. Гнеденков, Т.С. Коваленко, А.А. Синенко, Л.М. Молдованова // ТМЖ. – 2017. – №4. – С. 40–44.

44. Камышников В.С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 920 с.

45. Кашеварова Н.Г. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания суставов при пятилетнем проспективном заболевании / Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева, С.Г. Аникин и др. // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов (Минск, Республика Беларусь, 26–27 мая 2016 г.). – Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил.: 144–9.

46. Кишун А.А. Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований / А.А. Кишун // Руководство. – Москва, 2016. – 436 с.

47. Коваленко В.И. Остеоартроз: Практическое руководство / В.И. Коваленко, О.П. Борткевич. – Киев: «Морион», 2003. – 448 с.

48. Кожемякин Л.А. Механизмы действия препарата Глутоксим / Л.А. Кожемякин // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. – Омск: Омск. мед. акад., 2021. – С. 50–53.

49. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса. Пособие для врачей / В.К. Козлов. – СПб: Ясный свет, 2021. – 48 с.

50. Корж И.В. Биохимические маркеры метаболизма соединительной ткани у больных остеоартрозом с артериальной гипертензией и ожирением / И.В. Корж // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – №11(154). Выпуск 22. – С. 37–40.

51. Корнилов Н.Н. Гонартроз и сходные с ним клинические состояния (клинические рекомендации) / Н.Н. Корнилов. – Санкт-Петербург, 2013. – 15 с.

52. Королук М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.

53. Косарев В.В. Эффективность современных хондропротекторов при остеоартрозе // В.В. Косарев, С.А. Бабанов / Медицинский совет. – 2014. – С. 92–99.

54. Кравченко А.И. Роль окислительного стресса в развитии гонартроза у больных сахарным диабетом второго типа / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №1. – С. 26–30.

55. Кравченко А.И. Особенности метаболизма соединительной и костной ткани при развитии гонартроза у больных сахарным диабетом второго типа / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №2. – С. 10–15.

56. Красивина И.Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом / Автореферат дисс...канд. мед. наук. – Ярославль, 2011. – 46 с.

57. Красивина И.Г. Остеоартроз и остеопороз при сахарном диабете типа 2 / И.Г. Красивина, О.Б. Ершова, А.С. Носкова, А.А. Лаврухина // Клиническая геронтология. – 2017. – №2. – С.1–10.

58. Красивина И.Г. Остеоартроз и остеопороз при сахарном диабете типа 2 / И.Г. Красивина, О.Б. Ершова, А.С. Носкова, А.А. Лаврухина // Клиническая геронтология. – 2017. – №2. – С.1–10.

59. Кузник Б.И. Сравнительная характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом 1–го и 2–го типов / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбилов, М.Ю. Захарова и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – №5 (104). – С. 116–124.

60. Кузник Б.И. Сравнительная характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом 1–го и 2–го типов/ Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбилов, М.Ю. Захарова и др.// Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – №5 (104). – С. 91–94.

61. Лаврухина А.А. Особенности поражения коленных суставов при сахарном диабете / Автореферат дисс...док. мед. наук. – Ярославль, 2004. – 26 с.

62. Лисицын М.П. Артроскопия коленного сустава при гонартрозе // М.П.

Лисицын, А.М. Заремук, Р.Я. Атлуханов / Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т.25, №4. – С. 55–64.

63. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефициты и принципы назначения иммуномодулирующей терапии / Л.В. Лусс // Качество жизни и медицина. – 2005. – №4. – С. 73–76.

64. Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза / Е.В. Лыгина // Современная ревматология. – 2012. – №2. – С. 59–64.

65. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор органических повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко // Медицина невідкладних станів. – 2020. – Т.16, №1. – С.31–35.

66. Мазуров В.И. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита / В.И. Мазуров, А.С. Трофимова, Е.А. Трофимов // Вестник Северо-Западного гос. мед. унив-та им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, №2. – С. 116–124.

67. Маманазарова Д.К. Принципы лечения остеоартроза / Д.К. Маманазарова, С.Дж. Искандерова, В.В. Цурко // Клиническая геронтология. – 2016. – №5–6. – С. 46–55.

68. Матвеев Р.П. Диагностика остеоартроза коленного сустава: учебное пособие / Р.П. Матвеев, С.В. Брагина. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2015. – 65 с.

69. Матвеева Е.Л. Перспективы исследования синовиальной жидкости для клинической практики (литературный обзор) / Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова, Е.С. Спиркина // Гений ортопедии 2012. – №2. – С. 148–151.

70. Матвеева Е.Л. Факторный анализ биохимических и клинических показателей гонартроза / Е.Л. Матвеева, В.Д. Макушин, О.К. Чегуров // Гений ортопедии. – 2007. – №1. – С. 81–84.

71. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии / А.Н. Маянский. – Н. Новгород, 2003. – 271 с.

72. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

73. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксидан-

ты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин . – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

74. Митрофанов В.А. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия. / В.А. Митрофанов, И.И. Жаденов, Д.М. Пучиньян // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2018. – Т.4, № 2. – С. 23–31.

75. Моисеев В.С. Проблемы остеоартроза и его лечения / В.С. Моисеев, А.А. Шелепин // Медицинский совет. – 2007. – №3. – С. 54–59.

76. Мохорт Т. В. Тактика выбора антигипергликемической терапии: метод. пособие для врачей / Т. В. Мохорт. – Минск, 2016. 37 с.

77. Нагоев Б.С. Значения теста восстановления нитросинего тетразолия / Нагоев Б.С., Шубич М.Г. – Нальчик, 1985. – 23 с.

78. Новаков В.Б. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленных суставов (обзор литературы) / В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков // Гений ортопедии. – 2021. Т.27, №1. – С. 112-120.

79. Носкова А.С. Абдоминальное ожирение как фактор развития остеоартроза коленного сустава / А.С. Носкова, И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова // Терапевтический архив. – 2007. – Т.79, №5. – С. 59–64.

80. Окислительный стресс / [https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title= Окислительный_стресс&oldid=101164509](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Окислительный_стресс&oldid=101164509). – 2019.

81. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Мельщикова [и др.] – Новосибирск, 2006. – С. 109.

82. Оноприенко Г.А. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза / Г.А. Оноприенко, В.П. Волошин // Альманах клинической медицины. – 2017. – №45(2). – С. 79–93.

83. Орадова А.Ш. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) / А.Ш. Орадова, К.З. Садуакасова, С.Д. Лесова // Вестник КазНМУ. – 2017. – №2. – С. 200–203.

84. Осипов В.П. Современная технология статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П. Осипов, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин. – К.: ИНТЕРЛИНК, 2003. – 104 с.

85. Панина С.Б. Роль антиоксидантной системы и провоспалительных цитокинов в механизмах развития гонартроза / Автореферат дисс...канд. биол. наук. – Воронеж, 2016. – 24 с.

86. Панина С.Е. Корреляционные связи между показателями системы прооксиданты – антиоксиданты крови и синовиальной жидкости и рентгенологической стадией гонартроза / С.Е. Панина // Естественные науки. – 2014, –№3.– С.81 – 86.

87. Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, Т.И. Юдина // Int. J. Immunorehabit. – 2020. – № 10. – С. 86–99.

88. Поворознюк В.В. Н.В. Новое в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева / Боль. Сустав. Позвоночник. – 2012. – №2(6). – С. 58–64.

89. Редькин Ю.В. Мифы и истины в оценке терапевтического потенциала иммуностимулирующих средств / Ю.В. Редькин // Омский научный вестник. – 2007. – №3 – С. 368–370.

90. Сазонова Н.В. Комплексная рентгеноанатомическая оценка проявлений деформирующих артрозов крупных суставов нижних конечностей до и после лечения / Н.В. Сазонова, Г.В. Дьячкова, О.С. Новикова, А.Н. Бакарджиева // Гений ортопедии. – 2019. – №3. – С. 25–30.

91. Самусев С.Р. Комплексная оценка эффективности вискоапплементарной терапии у больных гонартрозом / С.Р. Самусев, Д.А. Маланин, В.В. Новочадов, А.А. Беликов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – №4. – С. 51–55.

92. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: Клинические рекомендации. М., Минздрав РФ, 2019. – 228 с.

93. Светлова М.С. Диагностика и структурно-модифицирующая терапия остеоартроза коленного сустава / М.С. Светлова // Современная ревматология. – 2012. – №1. – С. 38–44.

94. Симакова Е.С. Клинико–патогенетическое значение дислипидемии при остеоартрозе / Е.С. Симакова, Л.Е. Сивордова, А.И. Романов, Ю.В. Полякова, Б.В. Завадовский, А.Б. Зборовский // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – №5. – С. 74–77.

95. Симакова Е.С. Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза / Е.С. Симакова, Б.В. Завадовский, Л.Е. Сивордова и др. // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2013. – Т.42, №2. – С. 29–32.

96. Синяченко О.В. Остеоартроз у шахтеров/ О.В. Синяченко, В.К. Гринь, И.А. Козинская, И.Ю. Чибисова // Врачебная практика. – 2005. №4, – С. 79–83.

97. Синяченко О.В. Гонартроз и коксартроз на фоне сахарного диабета / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Е.С. Головина и др. // Клиническая диабетология. – 2016, №4 (76). – С. 95 – 99.

98. Синяченко О.В. Роль костного метаболизма в патогенезе гонартроза / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, И.А. Гейко, Г.С. Такташов, Т.С. Ютовец // Травма. 2016. – Т.17, №1. – С. 67–70.

99. Синяченко О.В. Гонартроз и коксартроз на фоне сахарного диабета / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Е.С. Головкина, Г.С. Такташов, И.А. Гейко // Международный эндокринологический журнал. – 2016 – 4 (76). – С. 95–99.

100. Смирнов А.В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I. / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2014. – Т.18, №6. – С. 9–25.

101. Смирнов А.В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2015. – Т.19, №1. – С. 8–17.

102. Спиркина Е.С. Биохимический состав синовиальной жидкости больных с остеоартрозом коленного сустава различной этиологии / Е.С. Спиркина, Е.Л. Матвеева // Вестник КГУ. – 2012. – №3. – С. 102–104.

103. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. / И.Д. Стальная,

Т.Д. Горишвили // М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

104. Стародубцева И.А. Клинико–функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии: дис. д–ра мед. наук / И.А. Стародубцева – Воронеж: 2017. – 272 с.

105. Стронгин Л.Г. Влияние сахарного диабета 2–го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом / Л.Г. Стронгин., К.Д. Климова, Е.А. Грунина, К.Г. Корнева, Е.С. Трифонова // Проблемы эндокринологии. – 2021. – №4. – С. 17–20.

106. Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза / Е.В. Терешина // Успехи геронтологии. – 2007. – Т.20, №1. – С. 59–64.

107. Трилис Я.Г. Исследование антиоксидантного статуса у больных остеоартрозом коленных суставов до и после специфической фармакотерапии / Я.Г. Трилис, М.Г. Мещерякова, Н.В. Кириллова, Т.Ф. Алпатова, И.А. Мухин // Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя» к 200–летию Н.И. Пирогова. – С. 377.

108. Трофимова А.С. Влияние различных медикаментозных методов лечения на клиническое течение гонартроза / Дисс. на соискание учёной степени канд. мед. наук. – С–Петербург, 2017. – 130 с.

109. Ульянова И.Н. Диагностика нарушений костного метаболизма при диабетической остеоартропатии // И.Н. Ульянова, А.Ю. Токмакова, М.Б. Анциферов // Остеопороз и остеопатии. – 2001. – №3. – С.

110. Урясьев О.М. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение / О.М. Урясьев // Земский врач. – 2016. – №1–2(29–30). – С. 27–35.

111. Фришень Я.Б. Иммунологические методы. – М.: «Медицина», 2017. – 427 с.

112. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета/ В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1989. – №6. – С. 71–72.

113. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при

патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2019. – № 2. – С. 4–7.

114. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2020. – № 1. – С.61–64.

115. Чепелева М.В. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии / М.В. Чепелева, Н.С. Швед // Гений ортопедии. – 2012. – №2. – С. 107 – 111.

116. Чепелева М.В. Концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с остеоартрозом при наличии и отсутствии клинических признаков синовита / М.В. Чепелева, Н.В. Сазонова, Е.И. Кузнецова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т.35, №2. – С. 69–73.

117. Чепелева М.В. Содержание естественных киллеров / Т-лимфоцитов ($CD3^+CD56^+CD16^+$) в периферической крови больных остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов / М.В. Чепелева, Е.А. Волокитина // Травматология и ортопедия России. – 2007. – №2(44). – С. 24–26.

118. Чичасова Н.В. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов / Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова // Современная ревматология. – 2015. – №2. – С. 66–74.

119. Чичасова Н.В. Современные международные и национальные рекомендации по ведению больных остеоартрозом / Н.В. Чичасова // Современная ревматология – 2017. – №5. – С. 132–140.

120. Ширинский И.В. Клинико–иммунологическая характеристика диабет–ассоциированного остеоартрита / И.В. Ширинский, Н.Ю. Калиновская, В.С. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, №1. – С. 87–92.

121. Шишкова В. Безопасная терапия остеоартроза у пациентов с сопутствующими заболеваниями / В. Шишкова // Врач. – 2016. – №9. – С. 64–69.

122. Эргашев О.Н. Оценка специфического фармакологического действия иммуномодуляторов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток при развитии гнойно–некротического поражения кожи на фоне диабета / О.Н. Эргашев, Т.О. Лагвилава, Ю.М. Виноградов, Е.В. Зиновьев // Фундаментальные

исследования. – 2012. – Т. 10. – С. 371–375.

123. ADA Preventive Foot Care in People With Diabetes // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 25., Suppl. 1. – P. 1541–1544.

124. Aigner T. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis/ T. Aigner , N. Schmitz // *Rheumatology* 5th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2021. – P. 1741–1759.

125. Akagi M. Chondrocyte senescence and osteoarthritis: role of oxidized LDL–induced oxidative stress / M. Akagi // *Acta Med Kinki Univ.* – 2010. – Vol. 35. – No. 1. – P. 1–13.

126. Antioxidant status (Co Q10 and Vit. E levels) and immunohistochemical analysis of soft tissues in periodontal diseases / M. Battino, [et al.] // *Biofactors*. – 2005. – Vol. 25, № 1–4. – P. 213– 217.

127. Apelqvist J. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot / J. Apelqvist, K. Bakker, W.H. Van Houtum, N.C. Schaper // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2018. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 181–187.

128. Ashrat J.M. Biochemical and immunological parameters of osteoarthritis subjects: role of OH–collagen in auto–antibodies / J.M. Ashrat // *Excli J.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1057–1066.

129. Barilla M.L. Fibronectin fragments and their role in inflammatory arthritis// M.L. Barilla, S.E. Carsons // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2020. – Vol. 29. – P. 252–265.

130. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) / F. Berenbaum // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2013. – Vol. 21. – P. 16–21.

131. Bigoni M. Acute and late changes in intraarticular cytokine levels following anterior cruciate ligament injury / M. Bigoni // *J. Orthop. Res.* – 2013. – Vol. 31. – No. 2. – P. 315–321.

132. Bigoni M. Acute and late changes in intraarticular cytokine levels following anterior cruciate ligament injury / M. Bigoni, P. Sacerdote, M. Turati et al. // *J. Orthop. Res.* – 2013. – Vol. 31. – No. 2. – P. 315–321.

133. Blasioli D.J. The roles of catabolic factors in the development of osteoarthritis / D.J. Blasioli, D.L. Kaplan // *Tissue Engin. Part 2.* – 2019. – Vol. 20. – No. 4. – P. 355–363.
134. Board P.G. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology / P.G. Board, D. Menon // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830. – P. 3267–3288.
135. Bonnet C.S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C.S. Bonnet, D.A. Walsh // *Rheumatology.* – 2019. – Vol. 44. – P. 7–16.
136. Branco J.C. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt – a national health survey / J.C. Branco, A.M. Rodrigues, N. Gouveia et al. // *RMD Open.* 2016 Jan. 19, N2(1): e000166.
137. Brigelius-Flohe R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohe, M. Maiorino // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830. – P. 3289–3303.
138. Burton G.J. Oxidative stress / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Best Prac. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 25. – P. 287–299.
139. Cattano N.M. Joint trauma initiates knee osteoarthritis through biochemical and biomechanical processes and interactions / N.M. Cattano, M.F. Barbe, V.S. Massicotte et al. // *OA Musculoskelet. Med.* – 2013. – Vol. 1. – No. 1. – P. 1–6.
140. Chan S.W.S. Interleukin 2 topical cream for treatment of diabetic foot ulcer: experimental protocol / S.W.S. Chan // *JMIR Res. Protoc.* – 2015. – Vol.4.–P.89–94.
141. Chizuko H. Levels of the IL1 and TNF- α in the peripheral blood of the patients with diabetes mellitus Type 2 with microvascular disease / H. Chizuko, K. Yoshitomi, N. Koji. et al. // *Tohkyoby.* – 1998. – Vol. 2. – P. 149–153.
142. Daheshia M. The interleukin 1 pathway in the pathogenesis of osteoarthritis / M. Daheshia, J.Q. Yao // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 2306–2312.
143. Davies S.S. Lipid peroxidation generates biologically active phospholipids including oxidatively N-modified phospholipids / S.S. Davies, L. Guo // *Chem. Phys. Lipids.* – 2021. – Vol. 181. – P. 1–33.
144. Denoble A.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis

though inflammasome activation / A.E. Denoble, K.M. Huffman, T.V. Stabler et al. // PNAS. – 2011. – Vol. 108. – No. 5. – P. 2088–2093.

145. Deponce M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione–dependent enzymes / M. Deponce // Biochim.Biophys. Acta – 2013. – Vol. 1830. – P. 3217–3266.

146. Dinh T. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration / T. Dinh, F. Tecilazich, A. Kafanas et al. // Diabetes. – 2022. – Vol. 61. – P. 2937–2947.

147. Edmonds M.E. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic / M.E. Edmonds, M.P. Blundell, M.E. Morris et al. // Q.J. Falanga, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot / V. Falanga // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1736–1743.

148. Felson D.T. Osteoarthritis: new insight. Part I: The disease and risk factor / D.T. Felson, R.C. Lawrence // Ann. Intern. Med. – 2019/ – Vol.133. – P.635–646.

149. Fischer B.A. Tumor necrosis factor–alpha induced DNA cleavage in human articular chondrocytes may involve multiple endonucleolytic activities during apoptosis / B.A. Fischer, S. Mundle, A.A. Cole // Microsc. Res. Tech. – 2018. – Vol. 50. – No. 3. – P. 236–242.

150. Forster T. Common variants within the interleukin 4 receptor α gene (IL4R) are associated with susceptibility to osteoarthritis / T. Forster, K. Chapman, J. Loughlin // Hum. Genet. – 2004. – Vol. 114. – P. 391–395.

151. Freeman B.D. Anti–inflammatory therapies in sepsis and septic shock / B.D. Freeman, C. Natanson // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2020. – Vol. 9.–P.1651–1663.

152. Galimudi R.K. Interleukin 6 variant and its circulating levels in coronary artery disease patients and their first degree relative / R.K. Galimudi // Inflammation. – 2014. – Vol.37, N2. – P. 314–321.

153. Game F.L. A systematic review to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes / F.L. Game, R.J. Hinchliffe, J. Apelqvist et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2012. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 119–141.

154. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M.

Brownlee // *Circ. Res.*: journal. – 2010. – October (vol. 107, no. 9). – P. 1058–1070.

155. Gok M. Relationship of ultrasonographic findings with synovial angiogenesis modulators in different forms of knee arthritides / M. Gok, H. Erdem, F. Gogus et al. // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Vol. 33. – P. 879–885.

156. Goldring S.R. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis / S.R. Goldring, M.B. Goldring // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2020. – S27–36.

157. Hame S.L. Knee osteoarthritis in women / S.L. Hame, R.A. Alexander // *Curr. Rev. Muskuloskelet. Med.* – 2013. – Vol. 6. – P. 182–187.

158. Harrington C.A. Cost analysis of diabetic lower extremity ulcers / C. Harrington, M.J. Zaqari, J. Corea, J. Klitenic // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol.23.–P.1333–1338.

159. Henrotin Y.E. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage / Y.E. Henrotin, P. Bruckner, J.–P.L. Pujol // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2020. – Vol. 11. – P. 747–755.

160. High Risk Diabetic Foot. Treatment and Prevention / Ed. by A.L. Lavery, E.J.G. Peters, R.L. Bush USA: Taylor and Francis Group, 2010. –273 pp.

161. Hildebrand F. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction / F. Hildebrand, H.C. Pape, C. Krettek // *Unfallchirurg.* –2015.–Vol.108.–P.793–794.

162. Hobizal K.B. Diabetic foot infections: current concept review / K.B. Hobizal, D.K. Wukich // *Diabetic Foot and Ankle.* – 2012. – Vol. 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349147/pdf/DFA-3-18409.pdf> (дата обращения: 02.09.2019).

163. Huijberts M.S. Advanced glycation end products and diabetic foot disease / M.S. Huijberts, N.C. Schaper, C.G. Schalkwijk // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 19–24.

164. Hulme M.A. Central role for interleukin–2 in type 1 diabetes / M.A. Hulme, C.H. Wasserfall, M.A. Atkinson, T.M. Brusko // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61.–P.14–22.

165. Joseph W.S. The pathogenesis of diabetic foot infections immunopathy, angiopathy, and neuropathy / W.S. Joseph, J.L. LeFrock // *J. Foot Surg.* – 2017. – Vol. 26.

– P. 711.

166. Juni P. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study / P. Juni, P. Dieppe, J. Donovan et al. // *Rheumatol.* – 2003, Vol.42. – P. 516–521.

167. 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. – P. 33–42.

168. Kerkhof H.J.M. Genetics of osteoarthritis: What a pain! / H.J.M. Kerkhof // *Optima Grafische Communicatie*, Rotterdam, 2012 – 306 pp.

169. Kim H.A. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage / H.A. Kim, F.J. Blanco // *Curr. Drug Targets.* – 2007. – Vol. 8, No. 2. – P. 333–345.

170. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / G.L. King // *J. Periodontol.* – 2018. – V. 79 (8). – P. 1527–1534.

171. Kolundzic R. Association of interleukin–6 and transforming growth factor–1 gene polymorphisms with developmental hip dysplasia and severe adult hip osteoarthritis: a preliminary study / R. Kolundzic, V. Trkulja, M. Mikolaucic et al. // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 54. – P. 125–128.

172. Lichtenauer U.D. Diabetic complications. Micro and macroangiopathic endorgan damage / U.D. Lichtenauer, J. Seissler, W.A. Scherbaum // *Internist.* – 2021. – Vol. 44. – P. 840–846.

173. Lipsky B.A. Infection of the Foot in persons with diabetes: Epidemiology, Pathophysiology, Microbiology, Clinical presentation, and Approach to therapy/ B.A. Lipsky, A.R. Berendt, In: *The foot in diabetes.* – Boulton: John Wiley & Sons Ltd, 2006. – 192 pp.

174. Llorente L. Innate immune response mechanisms in non–insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry / L. Llorente, H. De La Fuente, Y. Richaud–Patin et al. // *Immunol. Lett.* – 2020. – Vol. 74. – P. 239–244.

175. Lopez–Armada M.J. Cytokines, tumor necrosis factor– α and interleukin–1 β , differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes / M.J. Lopez–Armada, B. Carames, M. Lires–Dean et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. –

Vol. 14. – P. 660–669.

176. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / E. Silvio [et al.] // *Diabetologia*. – 2015. – N 3 (58). – P. 429–442.

177. Marhoffer W. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes / W. Marhoffer, M. Stein, E. Maeser, K. Federlin// *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 15. – P. 256–260.

178. Mendes J.J. Diabetic foot infections: current diagnosis and treatment / J.J. Mendes, J. Neves // *The Journal of Diabetic Foot Complications*. – 2012. –Vol. 4. – P. 26–45.

179. Mathy–Hartert M. Interleukin–1 β and interleukin–6 disturb the antioxidant enzyme system in bovine chondrocytes: a possible explanation for oxidative stress generation / M. Mathy–Hartert, L. Hogge, C. Sanchez et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2018. – Vol. 16. – P. 756–763.

180. Miller R.E. Osteoarthritis joint pain: The cytokine connection / R.E. Miller, R.J. Miller, A.–M. Malfait // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 70. – P. 185–193.

181. Moazei Z. Evaluation of Immunological Parameters in Diabetic Patients: Are These Patients Immunodeficient? / Z. Hoepelman, A. Hosseini, E.A. Moazam et al. // *Iranian Journal of allergy, asthma and immunology*. – 2014.–Vol. 13. – P. 110–119.

182. Moore K. T lymphocytes and the lack of activated macrophages in wound margin biopsies from chronic leg ulcers / K. Moore, F. Ruge, K.G. Harding // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – P. 188–194.

183. Nath C. Role of cytokines in healing chronic skin wounds / C. Nath, S.C. Gulati // *Acta Haematol.* – 2018. – Vol. 99. – P. 175–179.

184. Nguyen L.T. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis // L.T. Nguyen, A.R. Sharma, C. Chacrabarty, B. Saibaba, M.E. Ahn, S.S. Lee // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, No 3. – P. 601. DOI: 10.3390/ijms18030601.

185. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material / E. Niki // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1840. – P. 809–817.

186. Norgren L. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, Suppl. 6. – P. 65–67.

187. Peters E.J. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors / E.J. Peters, L.A. Lavery, D.G. Armstrong // *J. Diabetes Complications.* – 2005. – Vol. 19. – P. 107–112.

188. Pola E. Interleukin-6 gene polymorphism and risk of osteoarthritis of the hip: a case-control study / E. Pola, P. Papaleo, R. Rola, E. Gaetani, F.C. Tamburelli, L. Aulisa, C.A. Logroscino // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2005. – Vol. 13. – P. 1025–1028.

189. Radi R. Reaction of xanthine oxidase-derived oxidants with lipid and protein of human plasma / R. Radi, K.M. Bush, T.P. Cosgrove, B.A. Freeman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2021. – Vol. 286. – No. 1. – P. 117–125.

190. Rogers R. Is osteoarthritis a systemic disorder? / R. Rogers, L. Shepstone, F. Dieppe // *Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 452–457.

191. Sakkas L.S. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis / L.S. Sakkas, C.D. Platsoucas // *Arthritis Rheum.* 2020. – Vol. 56, No 2. – P. 409–424.

192. Schroder K. The inflammasomes / K. Schroder, J. Tschopp // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 821–832.

193. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183.

194. Stannus O. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults / O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. – P. 1441–1447.

195. Sugiyama S. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis / S. Sugiyama, M. Itokazu, Y. Suzuki, K. Shimizu // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 62. – P. 27–32.

196. Tanaka Y. Immunosuppressive mechanisms in diabetes mellitus / Y. Tanaka // *Nippon Rinsho.* – 2008. – Vol. 66. – P. 2233–2337.

197. Tentolouris N. Standard and emerging treatment options for diabetic neuropathy / N. Tentolouris, K. Alexiadou, K. Makrilakis et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. –

Vol. 20. – P. 3689–3704.

198. The American Diabetes Association's «Standards of Medical Care in Diabetes» // *Diabetes Care*. – 2017. N 40 (Supplement 1). – S1–S2.

199. Tsourdi E. Current Aspects in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Wounds in Diabetes Mellitus / E. Tsourdi, A. Barthel, H. Rietzsch et al. // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/385641/> (дата обращения: 25.10.2021).

200. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis / P. Garnero [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2021. – Vol. 46. – P. 2613–2624.

201. Valdes A.M. A meta-analysis of interleukin-6 promoter polymorphisms on risk of hip and knee osteoarthritis / A.M. Valdes, N.K. Arden, A. Tamm et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. – Vol. 18. – P. 699–704.

202. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue / L. Vileikyte // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2021. – Vol. 17. – P. 246–249.

203. Wang C.T. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials / C.T. Wang // *J. BoneJoint Surg. Am.* – 2004. – Vol. 86, A N3. – P. 538 – 545.

204. Ward N.S. The Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome (CARS) in Critically ill patients / N.S. Ward, B. Casserly, A. Ayala // *Clin. Chest Med.* – 2018. – Vol. 29. – P. 617–620.

205. Yang S. Hypoxia-inducible factor-2 α is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction / S. Yang, J. Kim, J.-H. Ryu et al. // *Nature Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 687–693.

206. Zelko I.N. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu,Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution and expression / I.N. Zelko, T.J. Mariani, R.J. Folz // *Free Radical Biol. Med.* – 2017. – Vol. 33. – No. 3. – P. 337–349.