



УДК: 616.72-002.18:12-008.331.1-056.52:577

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

**И.В. КОРЖ**

*ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков, Украина*

*e-mail: irynakorzh@ukr.net*

В статье рассматривается роль гликопротеинов, гаптоглобина, С-реактивного белка, сиаловых кислот (СК) и гликозаминогликанов (ГАГ) в диагностике коморбидной патологии – остеоартроза (ОА) крупных суставов в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. В сыворотке крови больных исследовали содержание гликопротеинов (ГП), сиаловых кислот, общих хондроитинсульфатов (ХСТ), фракций гликозаминогликанов (ГАГ), гаптоглобина и С-реактивного белка. У больных ОА с артериальной гипертензией (АГ) и избыточным весом (ИВ) по сравнению с больными ОА без сопутствующей патологии биохимические показатели не были изменены, кроме повышения концентрации сиаловых кислот на 14,1% у больных на III стадии ОА в сочетании с АГ и ИВ. У больных ОА на I, II и III стадиях в сочетании с АГ и ОЖ наблюдалось повышение в сыворотке крови уровня гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ, сиаловых кислот, общих хондроитинсульфатов и фракционного состава ГАГ за счет хондроитин-6- и хондроитин-4-сульфата, что обусловлено системным воспалительным процессом в организме и нарушением метаболизма соединительной ткани.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, ожирение, гликопротеины, сиаловые кислоты, гаптоглобин, С-реактивный белок, гликозаминогликаны, системное воспаление.

**Введение.** В современной медицине не существует целостного представления о патогенезе остеоартроза (ОА). Это связано с комбинацией воспалительных, дистрофических и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, а также системных воспалительных нарушений при данном заболевании [1]. Нарушение метаболизма суставного хряща при ОА крупных суставов связано с повышением в сыворотке крови белков острой фазы (БОФ) – гликопротеинов, гаптоглобина, С-реактивного белка (СРБ) и хондроитинсульфатов, которые могут выступать биохимическими маркерами иммунновоспалительных нарушений в организме, в том числе и при деструкции соединительной ткани [2, 3]. Известно, что важнейшим структурным компонентом хрящевой ткани суставов является олигомерный белок хрящевого матрикса (СОМР) – гликопротеин, поддерживающий двустороннюю связь хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса. СОМР катализирует фибриллогенез коллагена II типа, связывается с гликозаминогликановыми цепями агрекана и с коллагенами II и IX типов, что может иметь значение в организации структуры матрикса. Нарушение этой организации в суставных хрящах, возникающее при дефиците СОМР, способствуют раннему развитию хронического воспаления в суставах [4, 5].

Однако, согласно современным представлениям о структуре соединительной ткани, ее основное вещество определяется как интегративно-буферная метаболическая среда – субстанция, через которую осуществляются обменные процессы между кровью и клетками, находящимися вне сосудистого русла. Основное вещество является многокомпонентной системой, главными составляющими которого являются гликоконъюгаты (гликопротеины, протеогликаны) и вода. В этой воде постоянно присутствуют неорганические ионы, белки крови и мочевины, продукты метаболизма паренхиматозных, миелоидных и соединительнотканых клеток и продуктов их синтеза [6]. Очевидно, что изменение количественного и качественного состава гликопротеинов и гликозаминогликанов в сыворотке крови может выступать не только маркером воспалительных и дистрофических изменений в суставах при ОА, а и указывать на системную воспалительную реакцию, например, вследствие присутствия у пациентов ожирения или сосудистых нарушений [7]. В динамике воспалительного процесса формируется комплекс защитно-приспособительных реакций, одна из которых связана с продукцией гликопротеинов ( $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, лактоферрина, гаптоглобина, церулоплазмينا, СРБ и др.) и хондроитинсульфатов, входящих в состав сосудистых стенок и обеспечивающих стабильность гистогематических барьеров [8].



Таким образом, изучение метаболизма гликопротеинов, протеогликанов и их компонентов как биохимических маркеров для оценки интенсивности системного иммуновоспалительного процесса при ОА с артериальной гипертензией (АГ), избыточным весом (ИВ) и ожирением (ОЖ) может быть актуальным направлением исследований.

**Цель** – определить содержание в сыворотке крови биохимических маркеров метаболизма соединительной ткани у больных ОА с АГ, ИВ и ОЖ на различных стадиях патологического процесса.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на базе отделов консервативного лечения и реабилитации, лабораторной диагностики и иммунологии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины» на протяжении 2008-2013 гг. Всего было исследовано 120 пациентов в возрасте от 42 до 65 лет: 60 мужчин и 60 женщин, из них 80% – больные коксартрозом, 20% – гонартрозом. Всех больных разделили на 4 исследуемые группы и 2 контрольные группы, в каждой группе – 10 мужчин и 10 женщин: 1 группа (n=20) – больные с I и II стадиями ОА с ИВ, 2 группа (n=20) – больные с I и II стадиями ОА с АГ и ОЖ I степени, 3 группа (n=20) – больные с III стадией ОА с АГ и ИВ, 4 группа (n=20) – больные с III стадией ОА с АГ и ОЖ I степени. В качестве контрольных групп выступали больные ОА на I и II стадиях – 1 контрольная группа (n=20), на III стадии ОА – 2 контрольная группа (n=20) без сопутствующей патологии. Стадию ОА определяли согласно рентгенологической классификации Kellgren и Lawrense[9]. В качестве клинически здоровых людей использовали доноров (n=30) в возрасте от 25 до 63 лет, из них 15 мужчин и 15 женщин. В сыворотке крови определяли содержание гликопротеинов – по методу О.П. Штейнберга и Я.Н. Доценко, гаптоглобина – риваноловым методом, сиаловых кислот – по методу Гесса, общих хондроитинсульфатов – по методу Nemeth–Csoka в модификации Л.И. Слущкого, фракций ГАГ (хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, гепарансульфат) – по методу М.П. Штерна [10, 11]. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью диагностических наборов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica компьютерной программы Microsoft Excel–2007.

**Результаты и обсуждение.** У больных ОА на I и II стадиях содержание гликопротеинов увеличилось на 23,5%, сиаловых кислот – на 27,5%, гаптоглобина – на 14,3%, хондроитинсульфатов – в 2 раза за счет хондроитин-6-сульфата по сравнению с клинически здоровыми людьми. У пациентов 1-й группы ни один показатель не был достоверно повышен по сравнению с больными ОА на I и II стадиях заболевания, что можно объяснить незначительным влиянием избыточной массы тела на синтез острофазовых белков и деструкцию хрящевой ткани пораженных суставов. Значительное увеличение значений биохимических маркеров состояния соединительной ткани и БОФ наблюдалось у больных 2-й группы с более высоким индексом массы тела (табл. 1).

Концентрация гликопротеинов в сыворотке крови пациентов 2-й группы была повышена на 20,2 %, сиаловых кислот – на 25,5 %, гаптоглобина – на 66,3 %, СРБ – в 2,9 раза, хондроитинсульфатов – на 39,6 % за счет хондроитин-6-сульфата (табл. 1).

Таблица 1

**Биохимические маркеры обмена соединительной ткани у больных остеоартрозом I и II стадий в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением**

Показатели	Клинически здоровые люди, n=30	Больные ОА I и II стадий, n=20	1 группа: больные ОА I и II стадий с АГ и ИВ, n=20	2 группа: больные ОА I и II стадий с АГ и ОЖ, n=20
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,5–24,9	18,5–24,9	25,0–29,9	30,0–34,9
Гликопротеины, г/л	0,68±0,008	0,84±0,020 ***	0,87±0,022	1,01±0,029 ◊◊
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,00±0,030	2,55±0,067 ***	2,76±0,070	3,20±0,100 ◊◊◊
Хондроитинсульфаты общие, г/л	0,076±0,004	0,159±0,005 ***	0,175±0,005	0,222±0,006 ◊◊◊
Общие ГАГ, у. е.	12,1±0,96	11,4±0,22	11,7±0,34	12,5±0,26 ◊
Хондроитин-6-сульфат, у. е.	5,85±0,47	7,4±0,14 *	8,0±0,24	8,2±0,19 ◊
Хондроитин-4-сульфат, у. е.	3,90±0,43	2,1±0,11 **	1,8±0,16	2,5±0,20
Гепарансульфат, у. е.	2,80±0,29	2,0±0,10	1,8±0,10	1,6±0,08
Гаптоглобин, г/л	0,70±0,02	0,80±0,02 *	0,86±0,03	1,33±0,04 ◊◊◊
СРБ, мг/л	4,13±0,12	5,4±0,96	8,10±1,00	15,6±2,73 ◊

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 в сравнении с клинически здоровыми;  
◊ – p<0,05, ◊◊ – p<0,01, ◊◊◊ – p<0,001 в сравнении с больными ОА I–II стадий



У больных на III стадии ОА биохимические показатели обмена соединительной ткани были значительно повышены по сравнению с клинически здоровыми людьми (табл. 2). Содержание в сыворотке крови гликопротеинов увеличилось на 35,3 %, сиаловых кислот – на 34,5 %, гаптоглобина – на 38,6 %, СРБ – в 3,4 раза, хондроитинсульфатов – в 3,8 раза за счет хондроитин-6-сульфата. При сравнении группы больных ОА III стадии с пациентами 3-й группы было выявлено повышение уровня сиаловых кислот на 14,1 %, остальные показатели достоверно не различались.

Наиболее высокая активность системного воспалительного процесса и деструктивных изменений наблюдалась у больных 4-й группы, страдающих ожирением. Содержание гликопротеинов в сыворотке крови таких пациентов было повышено на 28,3 %, сиаловых кислот – на 34,2, гаптоглобина – на 95,9 %, СРБ – в 2,1 раза, хондроитинсульфатов – на 21,6 % за счет хондроитин-4-сульфата. Это может говорить о деструкции костной ткани пораженных суставов при ОА, поскольку именно хондроитин-4-сульфат преобладает в костной ткани по сравнению с хондроитин-6-сульфатом, который содержится преимущественно в суставных хрящах [4]. Однако данные изменения относительны, так как у пациентов 3-й и 4-й групп содержание в сыворотке крови хондроитин-6-сульфата было высоким и достоверно не различалось (табл. 2).

Таблица 2

**Биохимические маркеры обмена соединительной ткани у больных остеоартрозом III стадии в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением**

Показатели	Клинически здоровые люди, n=30	Больные ОА III стадии, n=20	3 группа: больные ОА III стадии с АГ и ИВ, n=20	4 группа: больные ОА III стадии с АГ и ОЖ, n=20
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,5–24,9	18,5–24,9	25,0–29,9	30,0–34,9
Гликопротеины, г/л	0,68±0,008	0,92±0,016 ***	0,97±0,017	1,18±0,031 ΔΔΔ
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,00±0,030	2,69±0,086 ***	3,07±0,051 Δ	3,61±0,104 ΔΔΔ
Хондроитинсульфаты, г/л	0,076±0,004	0,292±0,012 ***	0,284±0,005	0,355±0,010 ΔΔ
Общие ГАГ, у. е.	12,1±0,96	12,3±0,18	12,3±0,29	13,4±0,26 Δ
Хондроитин-6-сульфат, у. е.	5,85±0,47	8,3±0,10 ***	8,5±0,24	8,6±0,17
Хондроитин-4-сульфат, у. е.	3,90±0,43	2,2±0,11 **	2,1±0,19	2,8±0,18 Δ
Гепарансульфат, у. е.	2,80±0,29	1,8±0,10 *	1,7±0,09	2,0±0,12
Гаптоглобин, г/л	0,70±0,02	0,97±0,05 ***	1,04±0,02	1,90±0,05 ΔΔΔ
СРБ, мг/л	4,13±0,12	14,10±3,95 *	19,80±3,79	30,00±3,54 Δ

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 в сравнении с клинически здоровыми; Δ – p<0,05, ΔΔ – p<0,01, ΔΔΔ – p<0,001 в сравнении с больными ОА III стадии

Проведенный анализ полученных данных указывает на увеличение содержания в сыворотке крови маркеров системного воспаления и деструкции соединительной ткани в соответствии с возрастанием тяжести патологического процесса и увеличением массы тела пациентов. Известно, что при ожирении адипоциты продуцируют повышенное количество цитокиноподобного гормона – лептина, который вызывает апоптоз и разрушение хондроцитов. Также известно, что лептин может как синтезироваться хондроцитами и остеоцитами, так и регулировать пролиферацию хондроцитов и их анаболические функции, в том числе способствовать формированию остеоцитов при ОА [12]. Данные эффекты лептина полностью объясняют появление единичных остеоцитов в пораженном суставе на II стадии ОА; на III стадии заболевания появляются множественные остеоциты, что приводит к умеренному сужению суставной щели и соответствует III стадии заболевания [9]. Очевидно, что повышение уровня гликопротеинов и хондроитинсульфатов в крови больных ОА с АГ и ОЖ обусловлено воспалительно-деструктивными процессами в организме. В основе данных изменений лежит продукция воспалительных цитокинов жировой тканью с последующим их воздействием на суставной хрящ в пораженных ОА суставах и, как следствие, накопление в кровотоке белков острой фазы и продуктов деградации хрящевого матрикса. По нашему мнению, развитие АГ обусловлено воздействием на эндотелий кровеносных сосудов интерлейкинов и адипокинов, выделяющихся в процессе воспаления и деструкции хряща при ОА, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления. Хотя выделяемые БОФ являются защитными факторами и обладают антипротеолитической активностью, накопление их в организме наряду с продуктами деструкции хрящевой ткани и адипокинами вызывает эндогенную интоксикацию, которая значительно ухудшает течение ОА у больных с ОЖ и АГ.

**Выводы.** У пациентов, страдающих ОА в сочетании с АГ и ИВ, в сравнении с больными ОА без сопутствующей патологии существенных различий по показателям метаболизма



соединительной ткани не было выявлено, что говорит о незначительном влиянии ИВ и АГ на развитие воспалительно-деструктивных изменений в суставах при данной сочетанной патологии. У пациентов с ОА, АГ и ОЖ наблюдалось равномерное повышение уровня гликопротеинов, гаптоглобина и сиаловых кислот, что свидетельствует о более активном системном воспалительном процессе, чем у пациентов с АО, АГ и ИВ. Содержание хондроитинсульфатов в крови у пациентов с АГ и ОЖ при I и II стадиях ОА было повышено за счет хондроитин-6-сульфата, у больных с АГ и ОЖ при III стадии ОА – за счет хондроитин-4-сульфата, что обусловлено вовлечением в деструктивный процесс субхондральной кости. Содержание СРБ в сыворотке крови пациентов с ОА, АГ и ОЖ было повышено в сравнении с больными без сопутствующих патологий, что говорит о влиянии ожирения в комплексе с АГ на развитие иммуновоспалительных изменений в организме.

### Литература

1. Современное состояние проблемы этиопатогенеза, диагностики и лечения остеоартроза / О.И. Дядик, И.И. Здыховская, И.А. Боева [и др.] // Университетская клиника. – 2009. – Т. 5, № 1–2. – С. 45–50.
2. Показатели метаболизма гликопротеинов и гликозаминогликанов в диагностике течения остеоартроза крупных суставов / В.А. Филищенко, Ф.С. Леонтьева, В.А. Туляков, И.В. Корж // Летопись травматологии и ортопедии. – 2008. – № 1. – С.81–84.
3. Биохимические показатели в норме и при патологии / под ред. О.Я. Склирова. – Киев : Медицина, 2007. – 318 с.
4. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 2 / Н.П. Омеляненко, Л.И. Слуцкий // под ред. С.П. Миронова. – М. : Известия, 2010. – 600 с.
5. Cartilage oligomeric matrix protein deficiency promotes early onset and the chronic development of collagen-induced arthritis / H. Geng, S. Carslen, K.S. Nandakumar [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 134.
6. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 1 / Н.П. Омеляненко, Л.И. Слуцкий // под ред. С.П. Миронова. – М. : Известия, 2009. – 380 с.
7. Whitmer, R.A. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later / R.A. Whitmer // Neurology. – 2008. – №71. – P. 1057–1064.
8. Воспаление: этиология, патогенез и патогенетическое обоснование принципов терапии / О.П. Чеснокова, Т.А. Невжай, О.Л. Морозова [и др.]. – Саратов, 2008. – 119 с.
9. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, М.В. Николенко // Клиницист. – 2010. – № 1. – С.47–53.
10. Биохимические показатели состояния соединительной ткани в диагностике болезней: метод. рекомендации / Д.В. Морозенко, В.И. Левченко, О.П. Тимошенко. – Белая Церковь, 2012. – 42 с.
11. Горячковский, А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 607 с.
12. Роль лептина в патогенезе остеоартроза при ожирении / Л.Н. Приступа, О.И. Опимах // Украинский ревматологический журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 64–67.

## BIOCHEMICAL MARKERS OF CONNECTIVE TISSUE IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY

The article discusses the role of glycoprotein, haptoglobin, C-reactive protein and sialic acid (SA) and glycosaminoglycans (GAGs) in the diagnosis of comorbid diseases - osteoarthritis (OA) of the large joints in combination with hypertension and obesity. In the blood serum of patients examined the contents of glycoproteins (GP), sialic acid, total chondroitin (HST), the fractions of glycosaminoglycans (GAGs), haptoglobin and C-reactive protein. In OA patients with hypertension (HT) and overweight (IV) compared to patients with OA without comorbidity biochemical parameters were not changed, except for increasing the concentration of sialic acid by 14.1% in patients with stage III OA in combination with hypertension and IW. In patients with OA in I, II and III stages associated with AH and OJ was an increase in serum glycoprotein, haptoglobin, CRP, sialic acid, chondroitin general and fractional composition of GAGs by chondroitin-6-and chondroitin-4-sulfate, due to systemic inflammation in the body and metabolic disorder of connective tissue.

### I.V. KORZH

*Sytenko Institute of Spine  
and Joint Pathology  
National Academy  
of Medical Sciences  
of Ukraine*

*e-mail: irynakorzh@ukr.net*

Keywords: osteoarthritis, hypertension, obesity, glycoproteins, sialic acid, haptoglobin, C-reactive protein, glycosaminoglycans, systemic inflammation