

© Грішина О. І., Бабінець О. М.

УДК 616. 72-002; 571. 27

Грішина О. І., Бабінець О. М.

## СТАН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І ІНШИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО- СУДИНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» (м. Харків)

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи клінічного імунологічного відділення ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» «Розробка нових методів прогнозування та профілактики кардіоваскулярних ускладнень у хворих на остеоартроз з метаболічним синдромом», № держ. реєстрації 0112U000785.

**Вступ.** За існуючими прогнозами Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я збільшення очікуваної тривалості життя і глобальне старіння населення до 2020р. можуть зробити остеоартроз (ОА) четвертою за значимістю причиною інвалідності. В той же час відомо, що особи, які страждають на ОА, мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і більш високий рівень загальної смертності в порівнянні з популяцією.

Не дивлячись на розбіжності клінічних проявів, в патогенезі ОА, метаболічного синдрому (МС) і ССЗ можна простежити спільні ланки, пов'язані з існуванням низькоінтенсивного системного запалення. В синовіальній мембрані при ОА часто виявляються запальні інфільтрати. Агрегація лимфоїдними клітинами, яка огорожує кластери диференціювання (CD) 3+ Т-лімфоцитів виявляється у 65% пацієнтів, також як і мононуклеарні клітини, які експресують активацію антигенів CD69+, CD25+, CD38+, CD43+, CD45RO+ та антигени гістосумісності класу II [4,6]. Наявність активованих Т-лімфоцитів і цитокінів, які виробляються Th1 клітинами, говорить про наявність хронічного запалення у цих хворих. Запалення посилює руйнування хряща при ОА. Виражений зв'язок існує між високими рівнями С-реактивного білку і факторами розвитку (ФР) ССЗ, фібриногеном, холестеринемією, ліпопротеїдів високої щільності. Передбачається, таким чином, що тривале існування запального фону сприяє розвитку атеросклерозу і ССЗ [3,5].

**Мета дослідження** полягала у вивченні показників клітинного імунітету у хворих на ОА з МС і іншими факторами ризику ССЗ в залежності від їх прогресування.

**Об'єкт і методи дослідження.** Було обстежено 100 пацієнтів з ОА і МС. Контрольну групу склали 51 пацієнт з ОА без МС. Ці групи були співставні за статтю і віком.

Діагноз ОА встановлювали у відповідності до робочої класифікації Асоціації ревматологів України

(2000 рік) [1]. Діагноз МС встановлювали на основі діагностичних критеріїв Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, 2005) [2].

ФР ССЗ аналізували з використанням шкали Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) [6].

Стан клітинного імунітету оцінювали шляхом визначення кількості лімфоцитів в периферійній крові з антигенними детермінантами CD з використанням моноклональних антитіл (НВЛ «Гранум», Україна).

Інструментальні і біохімічні лабораторні дослідження проводили лабораторії КЗОЗ «Харківська міська багатопрофільна лікарня № 18».

Для статистичного аналізу використовували пакет програм SPSS версії 15.0. Розраховували середнє значення (M), стандартне відхилення (SD), медіану, ранги, процентні частини для порядкових або номінальних змінних. Поріг статистичної похибки тестів було розраховано із використанням  $\chi^2$  і t-критеріїв і встановлений на рівні 5%.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Обстеження пацієнтів ОА з МС в порівнянні з пацієнтами лише з ОА показало, що у перших системна імунна відповідь характеризується зниженням вмісту цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), В-клітин з антигенами детермінантами CD20+ і підвищенням співвідношення CD4+/CD8+ у порівнянні з другими (табл. 1).

Таблиця 1

### Показники клітинного імунітету у хворих на ОА та МС

Показник	Група пацієнтів з ОА і МС, n=100	Група пацієнтів з ОА, n=51
CD3+, %	(72,0±17,3)	(76,0±11,2)
CD3+, тис.	(1,5±0,6)	(1,68±0,9)
CD4+, %	(44,2±10,5)	(41,1±11,6)
CD4+, тис.	(1,3±0,5)	(1,2±0,3)
CD8+, %	(32,0±5,1)	(34,0±4,6) <sup>1)</sup>
CD8+, тис.	(0,65±0,3)	(0,75±0,2) <sup>1)</sup>
CD20+, %	(15,1±4,1)	(16,5±3,9) <sup>1)</sup>
CD20+, тис.	(0,36±0,11)	(0,41±0,15) <sup>1)</sup>
CD4+/CD8+	(1,98±0,31)	(1,15±0,6) <sup>1)</sup>

**Примітка:** n – кількість пацієнтів, <sup>1)</sup> p<0,05 при порівнянні групи пацієнтів з ОА і МС і групи пацієнтів лише з ОА.

Показники клітинного імунітету у хворих ОА з МС в залежності від ФР ССЗ

Показники	Група 1, n=35		Група 2, n=33		Група 3, n=32	
	До спостереження	В процесі спостереження	До спостереження	В процесі спостереження	До спостереження	В процесі спостереження
CD3+, %	(71,0±18,4)	(70,4±17,6)	(70,2±20,9)	(73,1±21,3)	(72,3±18,9)	(74,1±19,6)
CD3+, тис.	(1,5±0,6)	(1,3±0,4)	(1,4±0,6)	(1,36±0,45)	(1,8±0,4)	(1,75±0,61)
CD4+, %	(41,7±12,9)	(42,4±13,6)	(44,3±10,2)	(45,2±12,3)	(42,2±11,8)	(43,7±12,7)
CD4+, тис.	(1,2±0,3)	(1,3±0,4)	(0,8±0,2)	(0,89±0,33)	(1,1±0,3)	(1,22±0,39)
CD8+, %	(31,8±9,7)	(33,6±9,5)	(27,6±8,8)	(26,4±9,4)	(30,2±9,2)	(31,5±10,7)
CD8+, тис.	(0,6±0,18)	(0,65±0,2)	(0,54±0,21)	(0,59±0,19)	(0,62±0,25)	(0,64±0,31)
CD4+ / CD8+	(1,93±0,62)	(1,79±0,64)	(2,05±0,65)	(2,11±0,69)	(1,95±0,61)	(2,01±0,68)
CD20+, %	(16,2±4,9)	(17,3±5,1)	(15,7±4,7)	(14,3±4,9)	(16,0±3,8)	(16,5±4,2)
CD20+, тис.	(0,35±0,16)	(0,32±0,11)	(0,33±0,14)	(0,37±0,12)	(0,4±0,17)	(0,43±0,15)

Примітка: n – кількість пацієнтів, p > 0,05 у всіх випадках.

Далі пацієнтів з ОА і МС розділили на 3 групи в залежності від наявності ФР ССЗ. В групу «1» увійшло 35 пацієнтів з ОА і МС без ССЗ. В групу «2» – 33 пацієнта ОА з МС і іншими факторами ризику (ФР) розвитку ССЗ без клінічних проявів. В групу «3» – 32 пацієнта ОА з МС і ССЗ. Таким чином, в групі «1» опинилися 11 (31%) чоловіків і 24 (69%) жінки віком від 40 до 59 років, середній вік яких склав (61±9,2) рік. В групі «2» – 8 (24%) чоловіків і 25 (76%) жінок віком від 60 до 72 років, середній вік – (65±6,9) років. В групі «3» – 10 (31%) чоловіків і 22 (69%) жінки віком від 64 до 79 років, їх середній вік – (69±8,5) років. Гендерних відмінностей між групами не отримали (p > 0,05 для всіх випадків), на відміну від вікових. Пацієнти групи «2» і «3» були старші, ніж пацієнти групи «1», p=0,0476 і p=0,0005, відповідно, а пацієнти групи «2» – молодші, ніж пацієнти групи «3», p=0,041.

Всі пацієнти були включені в дослідження протягом 2012 року. На момент повторного обстеження вони знаходилися в проекті в середньому (Медіана, ранги) 19 [11-23] місяців.

Порівняльний аналіз імунограм при включенні в дослідження (табл. 2) показав, що вміст лейкоцитів з CD3+ детермінантами достовірно не відрізнявся серед пацієнтів всіх груп. Як відомо, Т-лімфоцити з CD4+ детермінантами виконують функції хелперів і дещо умовно діляться за здатністю виробляти різні цитокіни і брати участь у регуляції клітинного та гуморального імунітету на Т-хелпери першого і другого типу (Th1 і Th2). За рахунок вироблених ними цитокінів ці лімфоцити є регуляторами функцій остеокластів і остеогенезу. Вміст CD4+ лімфоцитів в абсолютних значеннях і у процентному співвідношенні не досяг достовірних відмінностей між групами.

Вміст цитотоксичних лімфоцитів CD8+ лімфоцитів в абсолютних

значеннях і у процентному співвідношенні статистично також не розрізнявся між групами.

Рівень В-клітин з антигенними детермінантами CD20+ не розрізнявся між групами ні в абсолютних одиницях, ні в відносних. Тенденцію до зниження показників Т-клітинного імунітету спостерігали у пацієнтів групи «3», однак розбіжностей отримано не було.

Показники співвідношення CD4+ до CD8+ у периферійній крові всіх хворих були приблизно однаковими.

В процесі динамічного спостереження за пацієнтами, характеристика клітинного імунітету в групах, виділення яких було засновано на наявності і вираженості ССЗ у хворих з ОА, значним чином не змінилося.

Однак, за період спостереження відбулися зміни в статусі пацієнтів, що стосуються ФР ССЗ – їх приєднання або прогресування. На підсумок було сформовано 2 нові групи – «А» – з прогресуванням (або приєднанням нових) ФР ССЗ і «Б» – без прогресування (або приєднання нових ФР ССЗ). Групу А склали 8 (35%) чоловіків і 15 (65%) жінок віком від

Таблиця 3

Показники клітинного імунітету у хворих ОА з МС в залежності від прогресування ФР ССЗ

Показники	Група А, n=23		Група Б, n=75	
	До спостереження	В процесі спостереження	До спостереження	В процесі спостереження
CD3+, %	(72,3±18,7)	(71,8±19,0)	(71,5±18,3)	(73,1±19,5)
CD3+, тис.	(1,6±0,79)	(1,54±0,52)	(1,62±0,57)	(1,64±0,6)
CD4+, %	(42,5±13,2)	(44,0±12,5)	(48,3±14,3) <sup>1)</sup>	(49,7±13,9) <sup>1)</sup>
CD4+, тис.	(1,31±0,37)	(1,33±0,36)	(1,48±0,41) <sup>1)</sup>	(1,51±0,43) <sup>1)</sup>
CD8+, %	(32,4±10,1)	(31,9±10,5)	(32,7±11,0)	(32,2±10,8)
CD8+, тис.	(0,62±0,33)	(0,65±0,31)	(0,67±0,37)	(0,7±0,32)
CD4+/CD8+	(1,81±0,61)	(1,79±0,64)	(2,08±0,63) <sup>1)</sup>	(2,12±0,67) <sup>1)</sup>
CD20+, %	(16,8±5,2)	(16,4±5,6)	(19,2±5,9) <sup>1)</sup>	(19,6±6,0) <sup>1)</sup>
CD20+, тис.	(0,37±0,12)	(0,4±0,13)	(0,43±0,14) <sup>1)</sup>	(0,46±0,13) <sup>1)</sup>

Примітка: n – кількість пацієнтів, <sup>1)</sup> p < 0,05 при порівнянні груп А і Б.

60 до 78 років, середній вік –  $(68,4 \pm 8,7)$  років. Групу Б – 41 (55%) чоловік і 34 (45%) жінки у віці від 42 до 74 років, їх середній вік –  $(61,9 \pm 17,3)$  років. Гендерних відмінностей між групами не отримано,  $p > 0,05$ , на відміну від вікових. Пацієнти групи А опинилися старшими, ніж у групі Б,  $p = 0,043$ .

Аналіз імунних показників в залежності від прогресування ФР ССЗ наведено в **табл. 3**.

**Висновки.** Таким чином, отримані дані свідчать про те, що група, в якій буде наростати кількість ФР

ССЗ спочатку характеризувалася більш низьким вмістом лейкоцитів з CD4+ і CD20+ детермінантами і, відповідно, більш низьким співвідношенням CD4+/CD8+. В процесі спостереження ця тенденція не мінялася, що може свідчити про патогенетичну роль імунних порушень в процесі прогресування ССЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується оцінити вплив імунокорекції на характер і ступінь прогресування ФР ССЗ у пацієнтів з ОА і МС.

### Література

1. Коваленко В. Н. Остеоартроз / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич // Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
2. Alberti K. G. M. M. The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition from the International Diabetes Federation Consensus / K. G. M. M. Alberti, P. Z. Zimmet, J. E. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 949. – P. 1059-1062.
3. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // Circulation. – 2002. – Vol. 105 – P. 310-315.
4. Hall M. Synovial pathology detected on ultrasound correlated with the severity of radiographic knee osteoarthritis more than with symptoms [Text] / M. Hall, S. Doherty, P. Courtney [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22, № 10. – P. 1627-1633.
5. Pansuria M. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis [Text] / M. Pansuria, H. Xi, L. Li [et al.] // Front. Biosci. (Schol. Ed). – 2012. – № 4. – P. 916-931.
6. Scanzello, C. R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis [Text] / C. R. Scanzello, S. R. Goldring // Bone. – 2012. – Vol. 51, № 2. – P. 249-257.

УДК 616. 72-002; 571. 27

### СТАН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І ІНШИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Гришина О. І., Бабінець О. М.

**Резюме.** Мета дослідження: вивчення показників клітинного імунітету пацієнтів з остеоартрозом (ОА), метаболічним синдромом (МС) і іншими факторами ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ) в залежності від їх прогресування. Обстежено 100 хворих. В процесі 2-річного спостереження сформовані групи з прогресуванням ФР ССЗ і без. Показано, що група, в якій зростала кількість ФР, спочатку характеризувалася більш низьким вмістом CD4+, CD20+ лейкоцитів і CD4+/CD8+. В динаміці ця тенденція не змінювалася, що може свідчити про патогенетичну роль імунних порушень в процесі прогресування ССЗ.

**Ключові слова:** остеоартроз, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, фактори ризику, клітинний імунітет.

УДК 616. 72-002; 571. 27

### СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ДРУГИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гришина Е. И., Бабинцев О. М.

**Резюме.** Цель исследования: изучение показателей клеточного иммунитета у пациентов с остеоартрозом (ОА), метаболіческим синдромом (МС) и другими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в зависимости от их прогрессирования. Обследовано 100 больных. В процессе 2-годичного наблюдения сформированы группы с прогрессированием ФР ССЗ и без. Показано, что группа, в которой нарастало количество ФР, изначально характеризовалась более низким содержанием CD4+, CD20+ лейкоцитов и CD4+/CD8+. В динамике эта тенденция не менялась, что может свидетельствовать о патогенетической роли иммунных нарушений в процессе прогрессирования ССЗ при ОА.

**Ключевые слова:** остеоартроз, метаболіческий синдром, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, клеточный иммунитет.

UDC616. 72-002; 571. 27

### **Condition of Cellular Immunity in Patients with Osteoarthritis with Metabolic Syndrome and Other Risk Factors of Cardiovascular Diseases**

**Hrishyna O. I., Babinets O. M.**

**Abstract.** It is known people who suffer from osteoarthritis are prone to cardiovascular diseases (CVD) and high level of general mortality in comparison with population.

The aim of the research was to study indexes of cellular immunity in patients with osteoarthritis with metabolic syndrome and other risk factors of cardiovascular diseases depending on their progression.

100 patients were examined and investigated. 51 patients contained control group with osteoarthritis without metabolic syndrome. These groups were identified according to sex and age. It has been shown the first group is characterized by decrease of CD8+ lymphocytes ( $0,65 \pm 0,3$ ) thousand to ( $0,75 \pm 0,2$ ), CD20+ lymphocytes ( $0,36 \pm 0,11$ ) thousand to ( $0,41 \pm 0,15$ ) and increase of ratio between CD4+/CD8+: ( $1,98 \pm 0,31$ ) thousand to ( $1,15 \pm 0,6$ ) in comparison with others,  $p < 0,05$  for all cases.

After that, patients were divided into 3 groups according to presence of risk factors of cardiovascular diseases. The first group contained 35 patients with osteoarthritis and metabolic syndrome without cardiovascular diseases. The second group contained 33 patients with osteoarthritis with metabolic syndrome and other risk factors of cardiovascular disorders without clinical findings. The third group contained 32 patients with osteoarthritis with metabolic syndrome of cardiovascular diseases.

Patients were examined and investigated in 2012. During repeated examination patients were in a project in 19 months.

The comparative analysis of immunograms while including into the study has shown that the white blood cell count of CD3 + determinants has not significantly varied among all groups of patients. During the dynamic monitoring the patients, characterization of cellular immunity in groups, the selection of which ones was based on the presence and severity of cardiovascular diseases in patients with OA, has largely unchanged.

However, through the observation period there have been changes in the status of patients regarding risk factors of cardiovascular diseases – their accession or progression. Summarizing, it was formed two new groups: “A” – progressing (or signup) risk factors of cardiovascular diseases and “B” – without progression (or signup risk factors of cardiovascular diseases).

Group A was made of 8 (35%) men and 15 (65%) women aged 60 to 78, with average age of ( $68.4 \pm 8.7$ ) years old. Group B was made of 41 (55%) men and 34 (45%) women aged 42 to 74, with average age of ( $61.9 \pm 17.3$ ) years old. Gender differences between the groups have not been identified,  $p > 0.05$ , as opposed to the age. Patients of group A were older than in group B,  $p = 0.043$ .

These data suggest that the group, which will increase the number of risk factors of cardiovascular diseases, initially was characterized by a low white blood cell count of CD4 + ( $1.31 \pm 0.37$ ) thousand to ( $1.48 \pm 0.41$ ) thousand during the primary examination and ( $1.33 \pm 0.36$ ) thousand to ( $1.51 \pm 0.43$ ) thousand when re-examined) and CD20 + determinants ( $0.37 \pm 0.12$ ) thousand to ( $0.43 \pm 0.14$ ) thousand during the primary examination and ( $0.4 \pm 0.13$ ) thousand to ( $0.46 \pm 0.13$ ) thousand when re-examined. This group was also characterized by a lower ratio of CD4 + / CD8 + : ( $1.81 \pm 0.61$ ) to ( $0.43 \pm 0.14$ ) during the primary examination and ( $0.4 \pm 0.13$ ) to ( $0.46 \pm 0.13$ ) when re-examined,  $p < 0.05$  for all cases.

The results obtained may indicate a pathogenic role of immune disorders in the progression of cardiovascular diseases in patients with OA.

**Keywords:** osteoarthritis, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, risk factors, cellular immunity.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.*

*Стаття надійшла 3. 09. 2014 р.*