

Одеський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

На правах рукопису

ЄФРЕМЕНКОВА Людмила Назарівна

УДК 616.71-007.234-578.2(043.3)

ПАТОГНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ФІЗИЧНИХ
ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ
СИНДРОМІ

14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Науковий консультант

Якименко Олена Олександрівна

доктор медичних наук, професор

Одеса 2016

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ОСТЕОАРТРОЗ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ І СПОСОБИ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	– 21
1.1. Поліморбідність при остеоартрозі і її особливості.	21
1.2. Метаболізм суглобового хряща в нормі і при патології	24
1.3. Біль та фактори прогресування остеоартрозу.	42
1.4. Метаболічний синдром та адипокіни. Їх роль в патогенезі ураження органів та систем.	54
1.5. Способи корекції серцево-судинного ризику та больового синдрому, їх ефективність і безпечність	69
1.5.1. Модифікація способу життя	70
1.5.2. Можливості фізичних вправ.	72
1.5.3. Застосування преформованих фізичних факторів.	73
1.5.4. Особливості медикаментозної терапії	77
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ	89
2.1. Клінічне дослідження	89
2.2. Лабораторне дослідження	94
2.2.1. Біохімічне дослідження	94
2.2.2. Імуноферментне та імунофлюоресцентне дослідження	94
2.2.3. Імунологічне дослідження	99
2.3. Інструментальне дослідження	102
2.3.1. Інструментальне дослідження серцево-судинної системи	102
2.3.2. Інструментальне дослідження суглобів	103
2.3.2.1. Рентгенологічне дослідження колінних суглобів	103
2.3.2.2. Ультразвукове дослідження колінних суглобів	107
2.4. Критерії включення та виключення	110
2.5. Методи обробки одержаних результатів	111
2.6. Методи лікування	111

2.6.1 Інформація щодо модифікації способу життя.	111
2.6.2 Медикаментозне лікування.	111
2.6.3 Немедикаментозне лікування.	113
РОЗДІЛ 3 БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ, ЗАПАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ, ЛЕПТИН-ТА ІНСУЛІНРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ ТА МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ	117
3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.	117
3.2 Характеристика больового синдрому при остеоартрозі	120
3.3 Компоненти метаболічного синдрому у хворих на остеоартроз	126
3.4. Імунний статус хворих на остеоартроз	130
3.5 Адипокіни, маркери запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз	134
РОЗДІЛ 4 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ МЕДИКАМЕНТІВ, КРІОМАГНІТОТЕРАПІЇ, ДИАДИНАМО-ТЕРАПІЇ, АМПЛІПУЛЬСТЕРАПІЇ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ	141
4.1 Диадинамотерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.	141
4.2 Ампліпульстерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.	143
4.3 Кріомагнітотерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі	146
4.4 Кріомагнітотерапія та ампліпульстерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.	152
4.5. Кріомагнітотерапія та диадинамотерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі	154
4.6 Медикаментозне лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі	158

4.7. Віддалені результати застосування кріомагнітотерапії, диадинамотерапії, ампліпульстерапії, поєднання кріомагнітотерапії, диадинамотерапії, ампліпульстерапії в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі 163

РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ ФІЗИЧНИХ ВПРАВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ 181

5.1. Вплив фізичних вправ на больовий синдром та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі 181

5.2 Вплив фізичних вправ на антропометричні чинники ризику, ліпідний обмін та деякі маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. 186

5.3. Вплив фізичних вправ на рівень адипокінів та маркерів запалення у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. 191

5.4. Віддалені результати застосування комплексного лікування з включенням фізичних вправ у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі 194

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 200

ВИСНОВКИ 235

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 239

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 242

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АНА – антинуклеарні антитіла
АМТ - ампліпульстерапія
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДДТ – диадинамотерапія
ДЛХ – дозована лікувальна ходьба
ЗХС – загальний холестерин
ІЛ-1 – інтерлейкін -1
ІР- інсулінрезистентність
ІМТ – індекс маси тіла
КМТ- кріомагнітотерапія
МС – метаболічний синдром
МПК – максимальне поглинання кисню
ММП – матриксна металопротеїназа
ОА – остеоартроз
ОТ – окружність талії
РСЩ – рентгенівська суглобова щілина
САТ- систолічний артеріальний тиск
СРБ – С-реактивний білок
ССС – серцево-судинна система
ТГ- тригліцериди
ТКІМ – товщина комплексу інтима-медія
ТТГ – тиреотропний гормон
УЗД- ультразвукове дослідження
ФВ - фізичні вправи
ФНП- α – фактор некрозу пухлин - α
ХС – холестерин
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Остеоартроз (ОА) опорних суглобів є однією з наймасштабніших медичних, соціальних та економічних проблем людства. Це найбільш поширена патологія синовіальних суглобів. Поширеність ОА в популяції (6,43%) корелює з віком і досягає максимального рівня (13,9%) у осіб старше 45 років [1- 3]. По поширеності ОА займає першу позицію серед ревматичних хвороб суглобів в усіх регіонах світу. Лише клінічно маніфестні форми ОА виявлено більш ніж у 12% населення [4]. Захворюваність ОА в Україні є досить значною і становила в 2015 р. 431, поширеність 2995 на 100 000 населення. В абсолютних цифрах в 2015 р. на ОА хворіло 1287545 осіб, при цьому 64,1% становили працездатні [5, 6].

Поширеність ОА, тривалий та прогресуючий його перебіг, збільшення захворюваності призводить до багатомільярдних щорічних втрат - медичних, соціальних та економічних (погіршення якості життя, затрати на лікування, втрати за рахунок зниження ефективності праці, витрати на соціальну допомогу з тимчасової та стійкої втрати працездатності [7].

Важливою проблемою ОА є коморбідність: як правило у хворого з ОА старше 50 років одночасно наявні мінімум 2 хвороби і практично відсутні особи з первинним ОА, у яких відсутня соматична патологія [8]. У віці до 60 років у хворих на ОА 2 хвороби реєструються у 20%, 3 – у 15%, 4 – у 4%. У віці 60-74 роки – 2 хвороби - у 40%, 3 хвороби – у 26%, 3 хвороби – у 8%. У віці 75 років і старше – 2 хвороби – у 35%. 3 хвороби – у 28 %, 3 хвороби – у 9% [9]. Найчастіше ОА поєднується з ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), захворюваннями шлунково-кишкового тракту (гастрити, виразкова хвороба, хронічний холецистит), захворюваннями вен нижніх кінцівок.

Надмірна маса тіла та асоційовані з нею захворювання є однією з світових медичних та соціальних проблем [10, 11]. З надмірною масою тіла асоційоване збільшення ризику захворювань серцево-судинної системи (ССС), цукрового діабету (ЦД), хронічних обструктивних захворювань

легень, деяких злоякісних новоутворень, неалкогольного ураження печінки та ОА [11, 12].

Поєднання абдомінального ожиріння з ІР та/або ЦД 2-го типу, дисліпідемією, АГ визначається як метаболічний синдром (МС). Ключовою патогнетичною ланкою МС є ІР – зменшення або спотворення біологічної реакції клітинних рецепторів на інсулін, що призводить до цілої низки порушень – дисліпідемії (зокрема гіпертригліцеридемії), АГ, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу, мікроангіопатії, гіперкоагуляції, спотворення синтезу багатьох ростових факторів, що відіграють роль в регенерації тканин, активації хронічного субклінічного запалення і, відповідно, збільшення ризику виникнення серцево-судинних подій, а також ураження органів та систем (ССС, головного мозку, периферичної нервової системи, нирок, опорно-рухового апарату [12 - 14], причому збільшення ступеня ІР супроводжується посиленням ураження органів та систем. Властивості інсуліносенситайзерів притаманні в тій чи іншій мірі цілому ряду лікарських засобів: деяким пероральним антидіабетичним препаратам, блокаторам рецепторів ангіотезину, фібратам. Значно збільшують чутливість до інсуліну глітазони – стимулятори PPAR- γ рецепторів, однак їм поряд з корисними ефектами (сприятливий вплив на ліпідний профіль – зменшення вмісту тригліцеридів (ТГ) та збільшення вмісту α -холестерину) притаманний цілий ряд негативних ефектів – розвиток набряків, загострення хвороб нирок та декомпенсація серцевої недостатності [15]. Таким чином, медикаментозне зменшення ступеня ІР асоційоване з цілим рядом негативних ефектів. При цьому слід відмітити, що найфізіологічнішим, найефективнішим, найдоступнішим, найдешевшим і, мабуть, найбезпечнішим інсуліносенситайзером є аеробне фізичне навантаження будь-якої інтенсивності [13, 16].

Популяційні дослідження показують, що ОА опорних суглобів не лише справляє негативний вплив на якість життя за рахунок зниження рухливості і збільшення таким чином ризику хвороб ССС. Вивчення смертності людей з

ОА показало, що за його наявності вища смертність від хвороб ССС та шлунково-кишкового тракту [17]. Порівняння смертності 2384 осіб у віці 55-74 років за наявності та відсутності рентгенологічних ознак ОА колінних суглобів показало збільшення рівня смертності осіб за наявності ОА: 38,9% у чоловіків та 30% у жінок проти 31,6% у чоловіків та 17,7% у жінок за відсутності ОА [18].

ОА є результатом впливу механічних та біологічних процесів, що дестабілізують нормальну рівновагу деградації і регенерації в хондроцитах суглобового хряща, позаклітинного матриксу і субхондральної кістки [19].

Значну роль в деградації суглобового хряща відіграють прозапальні цитокіни. Підвищується продукція інтерлейкінів (ІЛ) -1 та -6 та фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , що сприяє збільшенню активності матриксних металопротеїназ (ММП), які розщепляють компоненти суглобового хряща [19-21].

Поряд зі змінами функціональної активності хондроцитів до розвитку характерної для ОА картини дегенерації суглобового хряща може привести апоптоз. В активації апоптозу відіграють роль особливості гормонального фону та імунного статусу (генетично детерміновані і ситуативно обумовлені), співвідношення хондродеструктивних та хондропротекторних цитокінів, взаємодія всередині цитокінової сіті, а також особливості біомеханіки суглобів [19, 22].

Дегенерація хряща супроводжується руйнуванням великих молекул колагену, протеогліканів, мембран хондроцитів, котрі мають антигенні властивості і індукують продукцію антитіл. Антитіла до продуктів деградації колагену, особливо в умовах нерегульованої активації клону імунокомпетентних клітин, що їх виробляють, можуть привести до розвитку тривалого і активного синовіту, що викликає не лише виражене клінічне погіршення (біль, порушення функції суглоба, погіршення якості життя), але й може призвести до інтенсивного пошкодження суглобового хряща і прискорити його деградацію [23].

Одним з важливих моментів вирішення проблеми ОА є вивчення особливостей патогенезу та взаємозв'язок з модифікуємиими факторами ризику розвитку та прогресування хвороби [19, 24, 25]. Адипокіни (лептин, грелін, адипонектин) та цитокіни (ІЛ), інтерферони, ФНП також є об'єктом дослідження з позицій впливу на ураження органів і систем при ОА, ожирінні та МС [26 - 28]. Вивчається внесок в патологію сполучної тканини при ОА та інших хворобах активація ядерного фактора NF- κ B, зміна концентрації NO та активності NO-синтаз (зокрема індукційної) [21].

“Золотим стандартом” оцінки стану суглобових тканин в теперішній час є рентгенографія суглобів у певних проекціях з оцінкою висоти суглобової щілини, стану субхондральної кістки, кількості та розмірів остеофітів, однак низька швидкість прогресування ОА (у середньому 0,1 мм на рік) робить можливим виявлення достовірної динаміки лише через 3-5 років. Застосування інших методів візуалізації - ультразвукового дослідження (УЗД) та МРТ дозволяє з більшою точністю дослідити стан суглобових та білясуглобових тканин, вони неінвазивні і не потребують спеціальної підготовки. Однак і їм притаманні певні недоліки: УЗД поряд з дешевизною і доступністю має певний ступінь суб'єктивності. МРТ має деякі протипоказання і відрізняється значною дороговизною. Основною ж проблемою є недостатність інформації про валідність цих методів дослідження, тому важливою задачею зараз є накопичення даних про інформативність та валідність УЗД та МРТ [24, 25, 29].

Аналіз факторів ризику, спільних для ОА та хвороб серцево-судинної системи показав, що існує цілий ряд спільних факторів ризику: вік, надмірна маса тіла та ожиріння, запалення, причому в розвитку судинної катастрофи та деградації хряща при ОА є ряд спільних патогенетичних ланок, зокрема, збільшення концентрації прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ -1 та - 6, активація протеолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ), що викликають в кінцевому підсумку дестабілізацію атеросклеротичної бляшки та деградацію суглобового хряща [17].

Асоціація ожиріння з цілим рядом хвороб спрямовує на вивчення біологічної ролі адипокінів, їх ролі в розвитку патологічних процесів в ССС та інших системах, шляхи корекції та їх внесок в покращення перебігу і прогнозу. Інтенсивно вивчається внесок ряду адипокінів в патогенез хвороб ССС. Це лептин, грелін, адипонектін, проінсулін, ФНП- α та ІЛ. Показано позитивний чи негативний вплив на перебіг хвороб СС, ЦД лептину, адипонектину, ІЛ та ФНП. Адипокіни прямо впливають на перебіг патологічних процесів, активність імунного запалення або модулюють активність гормонів (тиреоїдних, статевих, інсуліну, глюкокортикоїдів) [30, 31].

Одним з адипокінів, роль якого в ураженні органів та систем при МС та ураженні суглобів інтенсивно вивчається, є лептин. Показаний взаємозв'язок між рівнем лептину, інтенсивністю та тривалістю ураження суглобів при ОА [32, 33]. Лептин модулює активність імунокомпетентних клітин, відіграє роль в запаленні і деградації суглобового хряща [34, 35].

Одночасна наявність ожиріння, АГ та ОА погіршує якість життя, робить більш складним підбір адекватної терапії та збільшує ризик несприятливого перебігу хвороб.

Швидкодіючі симптоммодифікуючі препарати (знеболюючі та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)), що використовують для системної та місцевої симптоммодифікуючої терапії ОА, збільшують серцево-судинний ризик, погіршують перебіг хвороб серцево-судинної системи, а також сприяють розвитку уражень внутрішніх органів (нирок та печінки) [36, 37].

Тривають пошуки ефективних, безпечних препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу ОА - блокаду поряд з циклооксигеназою ліпооксигенази-5 (препарат лікофелон), блокаду рецепторів ІЛ-1 (анакінра), інгібіцію ядерного фактора NF- κ B за допомогою піоглітазону, інгібіцію колагенази та NO доксацикліном, застосування сторнція ранелату для зміщення в сторону переважання активності остеобластів над остеобластами

в субхондральній кістці хворих на ОА колінних суглобів, що дає симптоммодифікуючий ефект та сповільнює прогресування ураження колінних суглобів [38].

Постійно триває пошук та вивчення ефективності симптоммодифікуючих препаратів тривалої дії та хворобамодифікуючих препаратів. Показаний безпосередній та відстрочений позитивний вплив на клінічну симптоматику та якість життя у хворих на ОА препаратів глюкозаміну гідрохлориду та хондроїтину сульфату, діацереїну, неомиляємих сполук авокадо та сої [24, 25, 39]. Виявлено гальмування втрати суглобового хряща при застосуванні хондроїтину сульфату та глюкозаміну гідрохлориду при тривалому прийомі [40], а також ефект післядії у вигляді зменшення інтенсивності больового синдрому після завершення прийому препаратів [41].

Досліджуються ефективність та обгрунтованість застосування внутрісуглобових інекцій препаратів гіалуронової кислоти з різною молекулярною масою. В деяких дослідженнях показано позитивний симптоммодифікуючий вплив внутрісуглобового введення препаратів гіалуронової кислоти, однак в інших дослідженнях не одержано результатів, відмінних від плацебо. Це може бути пояснено неоднорідністю препаратів, а також неточністю попадання в суглоб, що може змінювати ефективність процедури. Клінічні рекомендації Американської асоціації хірургів-ортопедів другого перегляду (2013 р.) не рекомендують застосування препаратів гіалуронової кислоти у хворих на ОА [42].

Важливим елементом лікування ОА є модифікація способу життя та факторів ризику, а також адекватні фізичні навантаження (Рекомендації EULAR 2003 р. по лікуванню ОА колінних суглобів, OARSI 2008р, клінічні рекомендації Американської асоціації хірургів-ортопедів 2012 р.) [24, 25, 42]. З високим рівнем доказів показано позитивний вплив зниження маси тіла (1B), фізичних вправ (1B) та методів фізіотерапевтичного лікування (змінне магнітне поле – 1B, ультразвук –1B, курортотерапія –1B) на клінічну картину та перебіг ОА [24, 25, 42].

Доведена наявність модифікуючого впливу на хворобу фізичних вправ, що включають рухи в колінному суглобі без осьового навантаження [43]. Вивчення ефективності виконання хворими на ОА колінних суглобів фізичних вправ в домашніх умовах показало зменшення болю та покращення функціональної рухливості колінного суглоба [44, 45]. Аеробні вправи також покращують функцію суглоба і сприяють зменшенню больового синдрому [46-48]. Деякі дослідники свідчать про тривалий терапевтичний ефект фізичних тренувань (6-18 міс). Вираженість терапевтичного ефекту для фізичних вправ становила від 0,57 до 1,0.

Однак невирішеним залишається питання про характер та інтенсивність фізичних тренувань на різних стадіях ОА.

Дослідження використання фізичних факторів при ОА стосується як симптоммодифікуючого ефекту (зменшення больового синдрому, покращення якості життя), так і впливу на патогенетично значимі порушення метаболізму (мікроциркуляція, запалення, стан імунної, ендокринної та антиоксидантної систем, трофіка суглобового хряща та субхондральної кістки, продукція ростових факторів) [49, 50, 51].

В лікуванні ОА широко застосовуються курортотерапія та преформовані фізичні фактори (акупунктура, гелій-неоновий та інфрачервоний лазер, електромагнітне поле, ультразвук, черезшкірна пунктурна стимуляція нервових закінчень, кріотерапія)[51, 52]. При цьому рівень доказовості становить 1В [24, 25]. Кріотерапія має анальгезуючий, міорелаксуючий, протинабряковий, протизапальний ефект, сприяє швидшому відновленню функції ураженого суглобу [51, 53]. Застосування кріотерапії полегшує подальше застосування лікувальної фізкультури у хворих на ОА. Поєднане застосування кріотерапії і змінного магнітного поля більш ефективно, ніж окреме [51, 53, 54].

Незважаючи на наявність робіт, присвячених застосуванню фізичних факторів при ОА опорних суглобів, складність патогенезу, вплив значної кількості екзогенних та ендогенних чинників на перебіг

хвороби, наявність спільних ланок патогенезу з хворобами серцево-судинної системи, складність та обмеженість можливостей їх корекції, необхідність застосування симптомомодифікуючих та хворобомодифікуючих ефектів різних способів лікування (модифікація способу життя, преформовані фізичні фактори, фізичні тренування в різних режимах, симптомомодифікуюча терапія) з використанням уніфікованих методів оцінки больового синдрому та якості життя, особливо на ранніх етапах розвитку коморбідної патології, коли адаптаційні можливості суглобового хряща ще не вичерпані, є актуальними. Ці невирішені питання лягли в основу проведеної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана в рамках науково-дослідних тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії Одеського національного медичного університету «Особливості патогенезу метаболічного синдрому при патології серцево-судинної системи і сполучної тканини і способи корекції виявлених порушень», № держреєстрації 0105U008888 та «Лікування і профілактика соціально значимих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу значимих факторів ризику» № держреєстрації 0115U006646. Дисертант є відповідальним виконавцем тем.

Мета дослідження: підвищити ефективність комплексного відновного лікування хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі шляхом розробки диференційованих лікувально-реабілітаційних комплексів з урахуванням клінічного перебігу та стадії остеоартрозу, наявності та вираженості метаболічних чинників кардіоваскулярного ризику, імунного статусу, маркерів запалення та рівня адипокінів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу патології у хворих на остеоартроз колінних суглобів різних рентгенологічних стадій при метаболічному синдромі (клінічна картина, наявність синовіту, якість життя, складові метаболічного синдрому), основні ланки патогенезу на підставі лабораторних (імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів) та інструментальних методів дослідження (рентгенологічне та ультразвукове дослідження).

2. Визначити вплив включення в базове медикаментозне лікування діадинамотерапії (ДДТ) на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

3. Дослідити вплив включення в базове медикаментозне лікування ампліпульстерапії (АМТ) на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

4. Визначити вплив включення в базове медикаментозне лікування кріомагнітотерапії (КМТ) на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

5. З'ясувати особливості впливу включення в базове медикаментозне лікування поєднання КМТ та ДДТ на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та

якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

6. Вивчити вплив включення в базове медикаментозне лікування поєднання КМТ та АМТ на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

7. Дослідити особливості впливу включення в комплексне відновне лікування кінезитерапії (дозованої лікувальної ходьби, циклічних вправ без осьового навантаження на суглоби, вправ у воді) на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

8. На підставі узагальнення безпосередніх і віддалених результатів комплексного відновного лікування провести порівняльний аналіз впливу розроблених комплексів лікування (КМТ, ДДТ, АМТ, КМТ та ДДТ, КМТ та АМТ, кінезитерапія) на клінічну ефективність, наявність синовіту, складові МС, ендокринний, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів, прогресування ураження суглобів та якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів різних рентгенологічних стадій при метаболічному синдромі.

9. Визначити показання щодо диференційованого застосування розроблених лікувальних комплексів у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі на госпітальному та поліклінічному етапах комплексного відновного лікування в залежності від клінічних проявів поліморбідної патології.

Об'єкт дослідження : остеоартроз при метаболічному синдромі.

Предмет дослідження: вплив комплексного лікування з застосу-

ванням медикаментозної терапії, кріомагнітотерапії, диадинамотерапії, ампліпульстерапії, дозованої лікувальної ходьби, вправ без осьового навантаження на суглоби, вправу воді на клінічний перебіг, прояви синовіту, складові метаболічного синдрому, імунний статус, маркери запалення, рівень адипокінів у досліджених хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Методи дослідження. Клінічні, лабораторні, інструментальні. Одержані результати проаналізовано за допомогою математичних методів статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Розширено наукові поняття про особливості перебігу ОА при МС. У хворих на ОА при МС, в порівнянні з хворими на ОА без МС, із зіставною рентгенологічною стадією спостерігаються достовірно більш інтенсивний больовий синдром, гірша якість життя, виражені запальні реакції, вищий рівень адипокінів і маркерів запалення.

Уточнено дані про асоціацію високого рівня лептину та індексу НОМА з активацією запальних реакцій, погіршенням якості життя та прогресуванням ураження суглобів при ОА за даними інструментального дослідження.

Вперше встановлено, що для імунного статусу хворих на ОА при МС притаманні зниження вмісту лімфоцитів, зміна співвідношень регуляторних субпопуляцій лімфоцитів. Збільшення вмісту імуноглобуліну G (Ig G), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну (ІЛ-1), зумовлене порушенням співвідношення регуляторних субпопуляцій лімфоцитів, сприяє активізації автоімунних реакцій з розвитком запальних реакцій і синовіту, який є одним з факторів посилення больового синдрому, погіршення якості життя та прогресування ураження суглобів.

Вперше доведено позитивний вплив АМТ на клінічну картину ОА. Встановлено, що застосування АМТ сприяє корекції підвищеного артеріального тиску, позитивно впливає на вуглеводний обмін у вигляді корекції ІР; зменшується маса тіла шляхом зниження рівня лептину та підвищення чутливості до нього (Патент 38211 України Спосіб корекції абдомінального ожиріння у хворих з метаболічним синдромом).

Вперше доведено позитивний вплив ДДТ на клінічну картину ОА. Встановлено, що застосування ДДТ сприяє зменшенню запального синдрому, позитивно впливає на вуглеводний обмін у вигляді корекції ІР; на ліпідний обмін — за рахунок зниження рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), зменшується маса тіла шляхом зниження рівня лептину та підвищення чутливості до нього (Патент 38212 України Спосіб корекції абдомінального ожиріння у хворих з метаболічним синдромом).

Вперше встановлено, що АМТ справляє більш виражений вплив на артеріальний тиск, а ДДТ — на метаболічні чинники ризику, рівень лептину, інсуліну, прозапальних цитокінів, атерогенних ліпідів.

Вперше показано, що диференційоване застосування КМТ, ДДТ, АМТ, КМТ і АМТ, КМТ та ДДТ, лікувальної ходьби, вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді сприяє багатовекторній корекції проявів даної патології, а саме — зниженню інтенсивності больового синдрому, запального стану імунної системи, порушень ліпідного та вуглеводного обміну (зниження індексу НОМА, рівнів ЗХС, ТГ), зниженню рівня лептину та підвищенню чутливості до нього, зменшенню маси тіла, корекції метаболічних факторів ризику та покращанню якості життя.

На основі аналізу безпосередніх та віддалених результатів вперше обґрунтовано доцільність диференційованого підходу до лікування

хворих на ОА при МС з урахуванням клінічної картини та патогенетичних особливостей перебігу хвороби. Показано, що застосування комбінацій фізичних факторів дає можливість впливати на значущі ланки патогенезу при наявності різного поєднання компонентів метаболічного синдрому (надмірної маси тіла, інсулінорезистентності, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії), рівня маркерів запалення і використовувати розроблені лікувальні комплекси з максимальною ефективністю. Показано можливість зниження медикаментозного навантаження за рахунок застосування фізичних факторів у комплексному відновному лікуванні.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і апробовано, впроваджено в клінічну практику методику комплексного відновного лікування хворих на ОА при МС з диференційованим використанням КМТ на колінні суглоби, ДДТ, АМТ на передню та бічну черевну стінку, кінезитерапії (дозованої лікувальної ходьби, циклічних вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді).

Застосування розроблених методик у комплексному лікуванні хворих на ОА при МС дозволяє підібрати індивідуально максимально ефективний лікувальний комплекс з урахуванням рентгенологічної стадії ОА, особливостей больового синдрому, наявності запальних явищ у суглобах, наявності та вираженості маркерів кардіоваскулярного ризику. Їх застосування сприяє зменшенню інтенсивності больового синдрому, покращанню якості життя та одночасному зменшенню кардіоваскулярного ризику.

Включення розроблених методик сприяє зменшенню медикаментозного навантаження на пацієнта.

Одержані результати впроваджено в клінічну практику Університетської клініки № 1 (Одеса), клініки «Свята Катерина»

(Одеса), поліклінік № 12 та № 14 (Одеса), санаторію «Біла акація».

Для широкого впровадження видано методичні рекомендації «Методи комплексного лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів при метаболічному синдромі».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором проаналізована вітчизняна та зарубіжна література з досліджуваної проблеми, проведено інформаційний пошук, сформульовані мета та завдання дослідження і засоби їх розв'язання, розроблено програму дослідження, критерії включення та виключення пацієнтів. Дисертантом особисто проведене клінічне дослідження хворих (збір скарг, оцінка інтенсивності больового синдрому, анамнезу, об'єктивне дослідження, оцінка якості життя і серцево-судинного ризику). Інструментальні дослідження виконані за безпосередньої участі автора. Особисто розроблені патогенетично обґрунтовані схеми лікування та здійснена їх подальша клінічна апробація. Проведено аналіз результатів дослідження, обґрунтування основних положень дисертаційної роботи, висновків та практичних рекомендацій та їх впровадження в практику охорони здоров'я.

У написанні докторської дисертації матеріали кандидатської дисертації не використовувалися.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на V, VI з'їздах ревматологів України (2009, 2013), XIII, XIV з'їздах кардіологів України (2012, 2013), IV міжнародній конференції з імунотерапії (Москва, 2008), V національному конгресі патофізіологів України (Запоріжжя, 2008); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна лабораторна діагностика: досягнення і перспективи» (Київ, 2012); конференції «Проблеми та перспективи розвитку етапного

відновлювального лікування» (Одеса, 2012), науково-практичній конференції медпрацівників залізничних та курортних закладів України «Перспективи розвитку системи медичної реабілітації» (Хмельник, 2013); II науково-практичній кардіоревматологічній конференції «Доказова медицина — практичному лікарю» (Одеса, 2015); науково-практичній конференції «Інновації та доказова медицина» (Одеса, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медичної реабілітації на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я населення України» (Одеса, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 57 друкованих праць, з яких: 5 статей в іноземних журналах, 18 статей в журналах, рекомендованих ДАК України, 31 теза у матеріалах вітчизняних і міжнародних конференцій. Отримано 2 патенти України, видано методичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1

ОСТЕОАРТРОЗ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ – ВЗАЄМОЗВ’ЯЗКИ І СПОСОБИ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поліморбідність при остеоартрозі і її особливості.

ОА є не лише однією з найпоширеніших, але й однією з найкоморбідніших патологій – кількість хвороб у одного пацієнта з ОА прогресивно збільшується з віком [55]. Під коморбідністю розуміють наявність двох або більше захворювань чи синдромів у одного й того ж пацієнта, що патогенетично взаємозв’язані між собою або співпадають в часі. Коморбідність – досить часте явище в загальній популяції – близько 30 %. Однак ревматичні хвороби – не просто механічне доповнення до хвороб інших органів та систем: за даними іспанських дослідників [56], що проаналізували дані 2192 історій хвороби з застосуванням опитувальників якості життя EuroQoL вони достовірно погіршують якість життя в порівнянні з коморбідними хворими без ревматичних хвороб .

ОА часто поєднується з іншими поширеними хворобами, це: ожиріння, АГ та інші хвороби ССС, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу, хронічні обструктивні захворювання легень, жовчнокам’яна хвороба та інші хвороби шлунково-кишкового тракту [57].

Наявний тісний зв’язок між надмірною масою тіла та ризиком розвитку ОА опорних суглобів. При ІМТ > 30 ризик розвитку ОА у жінок підвищується в 4 рази, а у чоловіків – у 4,8 рази.

Л.Б.Лазебником та В.Н.Дроздовим було проведено роботи по виявленню патології шлунково-кишкового тракту у хворих на маніфестний ОА. З обстежених 564 хворих у 55,5% хворих виявлено хронічний холецистит, у 39% - хронічний гастрит, у 25% хронічний панкреатит, у 16,6% - виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, у 12,6% - цироз печінки. У цих же пацієнтів реєструвалось більше 5 хвороб на одного пацієнта (в

середньому від 5,1 до 5,8), що дозволило авторам сформулювати проблему поліморбідності про ОА як найважливішу [58].

За даними А.Н.Хитрова дослідження 13512 пацієнтів з маніфестним гонартрозом в співставленні з такою ж кількістю хворих без ОА показало, що поряд з ожирінням у хворих з ОА частіше спостерігались захворювання ССС, АГ та ІХС, цереброваскулярні порушення. У хворих з ОА в 2 рази частіше спостерігалась ІХС в порівнянні з хворими без нього [12].

Співставлення рівня смертності осіб з рентгенологічними ознаками ОА колінних суглобів в порівнянні з такою ж групою хворих без ознак ОА показало, що в групі хворих з ОА рівень смертності був вищий – 38,9% у чоловіків та 30% у жінок проти 31,6% та 17,7% у чоловіків та жінок без ОА. Подальші дослідження в цьому напрямі показали фактори ризику смертності у пацієнтів: тяжкість захворювання, похилий вік і наявність коморбідних захворювань [17].

Враховуючи, що ОА є дуже поширеною патологією, можна завважити, що наявність декількох хвороб одночасно може бути пояснене з позицій випадкового поєднання поширених патологій в силу їх великої частоти в популяції. Так, поширення ОА становить в середньому 12% в популяції, поширення надмірної маси тіла і ожиріння – близько 35 - 40% дорослого населення, в такої ж кількості осіб спостерігається АГ, у 6% населення – ЦД 2-го типу.

Однак часта асоціація ожиріння з ОА, АГ, ЦД, дисліпідеміями, неалкогольним ураженням печінки не може бути пояснена простим співпаданням [10,11, 13].

У хвороб ССС та ОА є цілий ряд спільних факторів ризику: вік, ожиріння, хронічний запальний процес.

ОА і хвороби ССС мають спільний фактор ризику – вік. З підвищенням віку у різних тканинах відбувається накопичення глікозильованих продуктів колагену, що відіграють важливу роль в патогенезі як атеросклерозу, так і ОА. Позаклітинне накопичення AGE- продуктів змінює як функціональну

структуру матриксу, так і матрикс-клітинні взаємодії. Артеріальні судини в першу чергу підпадають під вплив AGE- продуктів, які взаємодіють з колагеном I типу, що є компонентом судинної стінки, а колаген взаємодіє з розчинними білками плазми крові (ліпопротеїнами, імуноглобулінами). Глікозилювання білків базальної мембрани судинної стінки призводить до її потовщення, звуження просвіту капілярів і порушення їх функції. Ці порушення позаклітинного матриксу змінюють структуру і функції судин: знижується еластичність судинної стінки, змінюється реакція судини на дилататорні сигнали. Глікозилювані продукти обміну накопичуються і в суглобовому хрящі, атакують довго живучі білки, переважно колаген, зв'язуються з ними і ушкоджують їх, порушуючи функціональні властивості. Вони можуть бути тригерами запального процесу – можуть активувати клітини, стимулюючи вивільнення прозапальних цитокінів і вільних радикалів, що ушкоджують хрящову тканину. Припускають, що продукти глікозилювання можуть мати вплив на метаболічну активність хондроцитів, а також шляхом конкуренції за рецептори з нормальними сигнальними молекулами гальмувати метаболічну активність хондроцитів і таким чином порушувати синтез позаклітинного матриксу суглобового хряща [17].

Доведено, що надмірна маса тіла та ожиріння є факторами ризику виникнення та прогресування дисліпідемій, ЦД, захворювань ССС, злоякісних новоутворень деякої локалізації та ОА. Причому ожиріння є фактором ризику розвитку ОА не лише опорних суглобів, що може бути пояснене з позицій збільшення механічного тиску на суглобовий хрящ і сприяти його деградації, а й дрібних суглобів кистей, які ніякого негативного механічного впливу через надмірну масу тіла не мають [59]. Тобто наявність ОА та ожиріння має спільні ланки патогенезу, що пояснює їх часте поєднання. Можливі спільні ланки патогенезу лежать в площині МС – поєднання обдомінального ожиріння, що є клінічним проявом ІР, з дисліпідемією, АГ та можливим порушенням толерантності до глюкози, крайнім виявленням якої є ЦД 2-го типу [11, 13, 58].

Жирова тканина – повноцінний ендокринний орган, що виділяє велику кількість біологічно активних речовин – адипокінів. Адипокіни справляють широкий вплив на функціонування всіх органів і систем, особливо серцево-судинної і опорно-рухового апарату. До адипокінів відносять лептин, грелін, адипонектин, резистин, висфатин, ІД –1 та –6, ФНП- α , вільні жирні кислоти, інсуліноподібний фактор росту, ангиотензин, інгібітор активатора плазміногену та багатьох інших. Ці біологічно активні речовини справляють активний вплив на функціонування ССС, ангиогенез, ендотеліальну функцію, обмін ліпідів та вуглеводів, атерогенез, згортання крові, метаболізм хрящової та кісткової тканини [10, 11, 13, 26-28].

Показано часте поєднання ОА з захворюваннями ССС. Можливим поясненням частоті їх асоціації може бути зменшення фізичної активності в результаті наявності больового синдрому, при цьому підвищується негативний вплив на органи-мішені дисліпідемій, порушення толерантності до глюкози та АГ. Адипокіни сприяють розвитку і прогресуванню хронічного запального процесу, який вносить негативний внесок в прогресування ураження ССС та опорно-рухового апарату [33 - 35].

American College of Rheumatology ОА характеризується як “хвороба, обумовлена дією біологічних і механічних факторів, дестабілізуючих нормальне співвідношення між процесами деградації синтезу хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща і субхондральної кістки”. Оскільки ОА характеризується як хвороба, асоційована з віком, загальносвітова тенденція до збільшення тривалості життя призводитиме і до зростання кількості хворих на захворювання зі значним дегенеративно-дистрофічним компонентом, зокрема на ОА [17].

1.2 Метаболізм суглобового хряща в нормі і при патології.

У здорового суглобового хряща є дві основні функції: забезпечення гладкості суглобових поверхонь, що допомагає до мінімуму зменшити тертя

в кожному циклі руху, і поглинання тиску при механічному навантаженні за рахунок деформації. Ці функції забезпечуються специфічною структурою суглобового хряща, який складається з клітинних елементів та позаклітинного матриксу [19].

У нормальному суглобовому хрящі виділяють декілька зон: поверхневу або тангенціальну зону, перехідну, глибоку або радіальну і кальцифіковану зону. Шари між тангенціальною та перехідною, перехідною та глибокою чітко не виділяються. Вміст кальцифікованої зони досить постійний і становить 6-9% загальної висоти хряща. Загальна товщина суглобового хряща, включаючи кальциновану зону, варіює в залежності від його анатомічного положення, інтенсивності навантаження і виду суглоба. Змінне гідростатичне навантаження в субхондральній кістці відіграє важливу роль в підтримці життєдіяльності хряща і гальмує його кальцифікацію та деградацію [60].

Клітинні елементи хряща – хондроцити, становлять незначну частину його маси – 2-3%, решта – позаклітинний матрикс. Однак позаклітинний матрикс є продуктом синтетичної активності клітинних елементів і від них залежить і структура, і можливості регенерації позаклітинного матриксу і, в кінцевому випадку, механічна міцність хряща і його стійкість до фізіологічних та патологічних навантажень [61].

Хондроцити розташовані в хрящі нерівномірно: в тангенціальній зоні вони розташовані вздовж поверхні хряща, а в радіальній зоні – перпендикулярно поверхні. Густина розташування хондроцитів в хрящі залежить від зони: найбільша – в поверхневій зоні, найнижча – в кальцифікованій. Крім того, щільність розташування клітин варіює в залежності від товщини хряща і навантаження на суглоб: чим більше навантаження та товщина хряща, тим менша кількість клітинних елементів на одиницю площі хряща.

Таким чином, суглобовий хрящ людини складається з гідратованого позаклітинного матриксу і занурених в нього клітин, що складають всього 2-

4% від загального об'єму тканини. Оскільки хрящова тканина не має кровоносних та лімфатичних судин, доставка їм речовин, потрібних для метаболізму, видалення непотрібних продуктів метаболізму та взаємодія між клітинами відбувається за рахунок дифузії через позаклітинний матрикс. Хоча в експериментальних культурах хондроцити існують в аеробних умовах, в хрящі вони знаходяться в анаеробних умовах і їх метаболізм переважно анаеробний [60-62].

Кожний хондроцит продукує позаклітинний матрикс, що оточує його. Метаболічна активність хондроцита залежить від умов доставки речовин, необхідних для метаболізму, та механічних умов, в яких знаходиться хрящ. Кожен хондроцит оточений позаклітинним матриксом, структура якого відрізняється в залежності від ступеня віддаленості від хондроцита. Матрикс, що безпосередньо прилягає до хондроцита, характеризується високим вмістом протеогліканів і низьким вмістом організованих фібрил колагену. Більш віддалений від клітини матрикс – капсулярний, характеризується наявністю сіті перехрещуваних колагенових волокон, які інкапсулюють клітини і окремі групи клітин і, можливо, забезпечує механічну їх підтримку і бере участь у підтриманні механічної структури та міцності хряща [60, 61]. Контакт хондроцитів з капсулярним матриксом відбувається за рахунок численних цитоплазматичних відростків, багатих на мікрофіламенти, а також спеціальних рецепторних молекул (анкорин та CD44-подібні рецептори). Хондроцити чітко контролюють склад матриксу, що їх оточує, щодо віддаленого матриксу, то він є продуктом життєдіяльності багатьох клітинних груп і його склад залежить від інтегральної діяльності багатьох клітин. Тобто віддалений матрикс може бути метаболічно більш інертним і його склад не так чітко відбиває синтетичну діяльність якоїсь певної клітинної групи [60, 61].

Матрикс є продуктом життєдіяльності хондроцитів, і від їх метаболічної активності і здатності адекватно реагувати на впливи, що їм на протязі життя піддається суглоб, залежить механічна структура і міцність хряща і,

зрештою, стан та функція відповідного суглоба. Концентрація скелетних, проміжних та рецепторних білків хряща міняється на протязі життя, від їх структури, співвідношення, метаболічної рівноваги значною мірою залежать властивості хряща.

Основним компонентом суглобового хряща є вода, вона становить 65-70% від загальної маси і міцно зв'язана з позаклітинним матриксом завдяки специфічним властивостям макромолекул, що входять в склад колагенів, протеогліканів та неколлагенових білків [61].

Основним фібрилярним білком взагалі сполучної, і зокрема хрящової тканини, є колаген. Колаген формується з фібрилярних елементів (колагенових фібрил), що складаються з субодиниць – тропоколагенів. Молекула тропоколагену має три ланцюги, що утворюють потрійну спіраль. Така структура молекули, а також склад колагенового волокна, коли одиниці тропоколагену розташовані паралельно одна одній зі зсувом в повздожньому напрямку приблизно на $\frac{1}{4}$ довжини, забезпечує велику пружність і міцність тканин, в склад якої вони входять.

Відомо 10 генетичних різновидів колагену, що відрізняються структурою α -ланцюгів та їх набором в молекулі. Колагенова сіть є структурним компонентом практично всіх сполучних тканин організму, зокрема хрящової тканин. В середині міцної трьохвимірної сіті з нерозчинних молекул колагену знаходяться інші, менші за розміром, розчинні компоненти позаклітинного матриксу: протеоглікани, глікопротеїни, які іноді формують ковалентні зв'язки з молекулами колагену. Фібрили з молекул колагену складають 50% сухого залишку хряща (10-20% нативного хряща) [61].

В зрілому хрящі найпоширеніший колаген – колаген II типу, він складає 90% всього колагену. Саме фібрилярні структури колагену II типу складають основну масу фібрилярної сіті, що підтримує механічну міцність сполучної тканини, зокрема, суглобового хряща. В підтримці механічної міцності сполучної тканини відіграють роль ковалентні зв'язки між окремими ланцюгами, а також заряд окремих елементів макромолекули і різних

макромолекул [62]. У позаклітинному матриксі фермент лізілоксидаза, впливаючи на амінокислоту гідроксилізин, сприяє створенню зв'язків між лізином та пірідиноліном, що входить до складу іншої молекули. Таким чином утворюються лізил-пірідинолінові зшивки, що надають додаткової міцності колагеновій сіті. З віком концентрація гідроксилізину в сполучній тканині збільшується, а при руйнуванні сполучної тканин (зокрема хрящової та кісткової) поперечні лізил-пірідинолінові зшивки виділяються з сечею і можуть служити кількісним вираженням ступеня руйнування сполучної тканини, однак ідентифікувати зшивки, як такі, що утворились в результаті деградації суглобового хряща або кісткової тканини, неможливо. Екскреція з сечею пірідинолінових зшивок показує інтегральну інтенсивність розпаду сполучної тканин, не вказуючи конкретно, на її місце (кісткова чи хрящова тканина), тому оцінка інтенсивності руйнування хрящової тканини за допомогою біохімічних маркерів знаходиться зараз у стадії розробки [63].

Окрім найпоширенішого колагену II типу, в склад позаклітинного матриксу хрящової тканин входять також мінорні колагени, вміст яких складає сумарно близько 10% всіх колагенів [61]. Це колагени IX, XI, VI типів. Їх завдання – окрім підтримки механічної міцності позаклітинного матриксу сполучної тканини, створення міжмолекулярних містків між молекулами колагену II типу для підтримання жорсткості структури і збільшення її стійкості до протеолітичних ферментів. Мінорні колагени також обмежують певною величиною гідратацію протеогліканів, що забезпечує спротив тканин деформації при наявності зовнішнього тиску. Через ці білки забезпечується взаємодія колагену з протеогліканами та іншими речовинами, що входять до складу позаклітинного матриксу хряща [62].

Важливим структурним компонентом суглобового хряща є протеоглікани – білки, до яких ковалентно приєднано хоча б один глікозаміновий ланцюг. Основні протеоглікани – агрекан, біглікан, декорин.

Структура молекул агрекана в матриці суглобового хряща змінюється в процесі росту і старіння [61]. Пов'язані зі старінням зміни включають зменшення розміру молекули в результаті зменшення довжини ланцюгів хондроїтин-сульфату, збільшення довжини ланцюгів та кількості кератан сульфатів.

Молекули протеогліканів створюють у позаклітинному матриці хрящової тканини складні агрегати, які забезпечують зміни структури матриксу в залежності від умов функціонування. Кількість синтезованих молекул агрекана та їх здатність створювати агрегати, зменшується зі збільшенням віку. Крім того зі збільшенням віку зменшується розмір агрегатів, що відіграє роль в інтенсивності відновлення суглобового хряща після іммобілізації. На ранніх стадіях ОА в суглобовому хрящі спостерігається значене зменшення розміру агрегатів [64], що може відігравати роль в погіршенні його регенерації.

Важлива функція молекул агрекана, що входять до складу позаклітинного матрикса суглобового хряща - забезпечення зворотньої деформації під впливом зовнішнього тиску. В хрящі молекули агрекану знаходяться в згорнутому стані і займають близько 20% об'єму, який вони займають в розчині. Тривимірна сіть колагенів в поєднанні з протеогліканами, що утримують воду в зв'язаному вигляді, надає тканині властивої їй форми і попереджує неконтрольоване збільшення об'єму протеогліканів. В середині колагенової сітки нерухливі протеоглікани несуть значний негативний заряд (містять велику кількість аніонних груп), що дозволяють взаємодіяти з катіонами інтерстиціальної рідини [60, 61]. Взаємодіючи з водою, протеоглікани забезпечують так званий тиск набухання, якому протидіє колагенова сіть [65].

Значна кількість зв'язаної води, що міститься в позаклітинному матриці суглобового хряща, відіграє надзвичайно важливу роль як в механічних властивостях, так і в метаболізмі хрящової тканини. Вода визначає об'єм тканини, зв'язана з молекулами протеогліканів, вона забезпечує опір

стискуванню, що забезпечує еластичні властивості тканини, важливі в процесі руху. Крім того, саме рух води забезпечує транспорт поживних речовин і дифузію у позаклітинний матрикс. Наявність негативного заряду на великих молекулах протеогліканів, що включені в структуру хряща, створює ефект зменшення об'єму [60, 61]. Розмір пор всередині розташування молекул протеоглікану настільки малий, що проникнення великих молекул білків у тканину сильно обмежене. Матрикс відштовхує невеликі аніони (наприклад, аніони хлору) і великі білки (імуноглобуліни, альбуміни).

Певна кількість води і позаклітинному матриксу хряща присутня за рахунок гідратації молекул колагену. Вміст води в молекулах колагену залежить від наявності та властивостей протеогліканів. При зменшенні кількості та зміни якості протеогліканів вміст води в молекулах колагену збільшується, що призводить до зміни їх фізико-хімічних та біомеханічних властивостей [65].

Негативний заряд позаклітинного матриксу, зокрема протеогліканів, обумовлює іонний склад позаклітинної рідини, що містить вільні катіони в вищій концентрації і вільні аніони в нижчій концентрації. Оскільки концентрація молекул агрегана збільшується в глибоких шарах хряща, створюється різниця осмотичного тиску в поверхневих і глибоких шарах хряща, а різниця осмотичного тиску забезпечує проникнення деяких речовин в товщу позаклітинного матриксу.

Механічні і біохімічні властивості хряща залежать від властивостей колагену, протеогліканів, кількості та характеру зв'язку макромолекул з молекулами води. Зміни співвідношень між колагенами та протеогліканами, зміна здатності до зв'язування води і, в зв'язку з цим, зміна біофізичних властивостей хряща відіграє важливу роль в усіх процесах, що супроводжуються ураженням суглобового хряща. Оскільки концентрація протеогліканів відрізняється в різних шарах позаклітинного матриксу, біохімічні та біомеханічні властивості різних зон відрізняються досить суттєво. Наприклад, поверхнева зона характеризується тангенціально

розташованими волокнами колагенів, що утворюють щільну сіть, відносно меншою концентрацією протеогліканів, тому вона найстійкіша з точки зору протидії розтягненню та розподіляє відносно рівномірно навантаження по поверхні. Перехідна та глибока зони характеризуються більш рівномірним трьохвимірним розподілом волокон колагенової сіті, тобто їх механічна міцність в різних напрямках приблизно однакова, а досить висока концентрація протеогліканів забезпечує значну протидію зменшенню об'єму та високу еластичність. На рівні переходу від некальцифікованого до кальцифікованого хряща механічні властивості хряща різко змінюються: для цього відділу характерна надзвичайно міцна колагенова сіть. Колагенові сіті хряща та субхондральної кістки не пересікаються, у кожній тканині є своя колагенова сіть, а міцний зв'язок між хрящовою тканиною та субхондральною кісткою забезпечується за рахунок наявності значної кількості виростів та особливої форми межі між хрящовою тканиною та кісткою. Кальцифікований хрящ менш щільний, ніж субхондральна кістка, і в ситуації механічного тиску він значніше деформується і виконує роль буфера між еластичним суглобовим хрящем і більш щільною суглобовою кісткою [17, 67].

Під час прикладення навантаження до хряща спостерігається складна дія трьох сил: зміщення, стиснення і розтягнення. Матрикс суглобового хряща, що падає під вплив навантаження, деформується за рахунок витиснення води (а разом з нею і продуктів метаболізму), при цьому підвищується концентрація іонів в інтерстиціальній рідині. Рух води прямо залежить від тривалості та інтенсивності сили, що впливає на хрящ, і затримується негативним зарядом протеогліканів. Під час деформації молекули позаклітинного матриксу більш щільно прилягають одна до одної. За рахунок цього збільшується відштовхування між негативно зарядженими молекулами позаклітинного матриксу. Це відштовхування вносить внесок в протидію хряща силам стиснення і збільшує спротив тканини подальшій деформації. В результаті деформація досягає рівноваги (рівновага між

силами стиснення та силами сумарної протидії хряща). Протидія хряща силам стиснення має дві складові: тиск набухання (взаємодія протеогліканів з іонами) та механічний стрес (взаємодія молекул колагенів та протеогліканів).

Коли навантаження закінчується, хрящ повертається до своєї первісної форми шляхом всмоктування води одночасно з поживними речовинами. До вихідного розміру тканина повертається тоді, коли тиск набухання протеогліканів зрівноважується спротивом колагенової сіті їх розширенню [65].

Біомеханічні властивості хряща забезпечуються гармонічним функціонуванням його компонентів – колагеново-протеогліканового комплексу та води з розчинених в ній іонами та поживними речовинами як рідкої фази. Поза навантаженням гідростатичний тиск в суглобовому хрящі становить 1-2 атм. При навантаженні цей гідростатичний тиск може підвищуватись до 100-200 атм в живому організмі при стоянні та до 40-50 атм під час ходьби. Дослідження *in vitro* показали, що фізіологічні перепади тиску на рівні 50-150 атм на протязі короткого часу призводять до зростання інтенсивності анаболізму хряща, на протязі більше 2-х годин призводить до втрати хрящем рідини, але до більш значних змін не призводять. Зменшення гідратації призводить до підвищення осмолярності позаклітинного матриксу і притягненню катіонів H^+ і Na^+ . Зміна осмолярності призводить до зміни рН позаклітинної рідини і хондроцитів, а це викликає зміни інтенсивності і характеру біосинтетичної активності хондроцитів. В більш кислому середовищі синтезовані молекули агрекана мають можливість пізніше перейти в агрегований стан і збільшується відстань міграції від хондроцита в позаклітинному матриксі. Можливо, зниження рН позаклітинного середовища під час навантаження не лише сприяє більш інтенсивному синтезу, але й дає можливість більшій кількості молекул агрекана досягнути віддалених від хондроцитів ділянок позаклітинного матрикса [68].

Коли навантаження закінчується, вода повертається з синовіальної порожнини, несучи з собою поживні речовини для клітин. Одним з

властивостей хряща при ОА є зниження вмісту протеогліканів, тобто, під час навантаження вода рухається не лише в синовіальну порожнину, а й в інших напрямках [60, 61, 65].

Зниження навантаження і особливо іммобілізація призводять до значного зниження синтетичних процесів в хрящовій тканині і зниження вмісту протеогліканів. Навпаки, збільшення динамічного навантаження призводить до помірною збільшення синтезу вмісту протеогліканів. Втрата протеогліканів матриксом суглобового хряща призводить до змін, характерних для ОА. Втрата агреганів призводить до притягування води і набухання протеогліканів в таких місцях, що механічна міцність суглобового хряща зменшується. Змінюється також осмолярність, яка призводить до змін умов трофіки та синтетичної активності хондроцитів [69]

Іммобілізація викликає стрес та зниження біосинтетичної активності хондроцитів, що свідчить про необхідність регулярних механічних впливів для нормального протікання метаболічних процесів в хондроцитах.

Експериментальні моделі дають можливість вивчати метаболізм хондроцитів, вплив біологічно активних речовин, цитокінів, механічного стресу на метаболізм. Так, показано, що різні ростові фактори (фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту- β , інсуліноподібний фактор росту та інші ростові фактори), цитокіни (ФНП- α , ІЛ -1, 6) по -різному впливають на метаболізм та активність хондроцитів та їх біосинтетичну активність. Причому в експериментальних моделях спостерігаються відмінності в реакції на ростові фактори та цитокіни хондроцитів різного віку. Вислювається припущення, що саме зі зміною мікрооточення хондроцитів та зміною їх реактивності на ростові та анаболічні стимули пов'язане ураження суглобового хряща при ОА [69, 70].

Важливу роль у розумінні механізмів ураження суглобового хряща при дегенеративно-дистрофічних процесах відіграють експериментальні моделі, де на культурах хондроцитів показано вплив статичного та змінного тиску на метаболізм та біосинтетичну активність хондроцитів. Іммобілізація

пригнічує біосинтетичні процеси в хондроцитах, це свідчить про необхідність постійного динамічного навантаження на суглобовий хрящ для активізації його метаболізму. Показано, що статичне навантаження зменшує інтенсивність метаболічних процесів в суглобовому хрящі, а періодичне динамічне навантаження – збільшує активність хондроцитів. Точні механізми впливу змінних навантажень на метаболізм суглобового хряща досить складні і, можливо, включають впливи за рахунок деформації клітин, зміни гідростатичного та осмотичного тиску, електричного потенціалу, взаємодією між клітинними рецепторами та молекулами міжклітинного матриксу [19, 66, 69,70].

Досить тривалим був погляд на патогенез розвитку ОА, як на нерозривно пов'язану зі старінням деградацію суглобового хряща і субхондральної кістки, тому при наявності ОА рекомендувалось обмеження фізичних навантажень. Вивчався вплив механічних навантажень на суглобовий хрящ здорових літніх людей, що давали собі регулярні фізичні навантаження у вигляді бігу підтюпцем. На протязі 9 років вивчали рентгенологічні ознаки ОА у осіб похилого віку (середній вік 65 років). Виявилось, що у цієї категорії людей поширеність рентгенологічно маніфестного ОА не перевищувала таку в популяції, що не займалась бігом. І хоча у жінок частіше реєструвався субхондральний склероз, а в осіб обох статей достовірно частіше реєструвались остеофіти, якість життя, рухливість не погіршувались. Зроблено висновок, що непрофесійні заняття бігом не справляють негативного впливу на суглобовий хрящ навіть у похилому віці [19].

Експериментальні дослідження на гончих собаках, яких тренували в бігу по 75 хвилин щоденно 5 днів на тиждень. При цьому вони несли екзогенне навантаження (груз), що становив 130% маси тіла. Контрольну групу становили гончі, яких не тренували і груз їм не надавали. Через 52 тижня після початку тренувань було проведено дослідження суглобового хряща, менісків і зв'язок. Виявилось, що ніяких дегенеративно-дистрофічних змін в

хрящах та зв'язковому апараті у тренуваних тварин не відбувалось. Ніякої різниці в гістологічних та біохімічних властивостях суглобового хряща у тренуваних та нетренуваних тварин не спостерігалось [19]. Таким чином, навіть значне механічне навантаження на здоровий суглобовий хрящ не викликає дегенеративно-дистрофічних процесів у хрящі.

В суглобовому хрящі здорової людини анаболічні і катаболічні процеси, що регулюються хондроцитами, врівноважені. Фундаментальною рисою ОА є дегенеративно-деструктивні зміни, що відбуваються в суглобовому хрящі з-за ушкодження позаклітинного матриксу. При цьому швидкість резорбції значно перевищує можливості відновлення хряща [71].

При старінні проліферативна відповідь хондроцитів на ростові фактори зменшується [72]. Відбувається зменшення швидкості синтезу протеогліканів. З віком відбувається збільшення інтенсивності неензиматичного глікування, яке є результатом спонтанного відновлення глюкози вільними аміногрупами білків. Глікуванню піддаються переважно колагенові молекули. Зі збільшенням кількості кінцевих продуктів глікування фібрили стають менш еластичними. Це може сприяти розвитку ОА [73, 74]. Разом з тим глікування може мати захисну функцію, оскільки зменшує вивільнення глікозаміногліканів із хряща [75].

З віком також відбувається прогресуюча позаклітинна деградація агрекану, що призводить до зменшення довжини його ланцюгів. Продукти деградації агрекана акумулюються в глибокій зоні, на значній відстані від хондроцитів [74]. Акумуляція цих продуктів розщеплення відбиває прогресуюче ураження позаклітинного матриксу і нездатність до репарації ушкоджених молекул.

Еластичні властивості суглобового хряща зростають до 3-го десятиріччя життя, після чого з віком значно послаблюються. Відбувається деградація колагену 2-го типу на суглобових поверхнях, також зменшуються еластичні властивості глибокої зони хряща, хоча загальний вміст колагену не змінюється [75]. В дослідженнях на тваринах показано, що індукція ОА

супроводжувалась ослабленням еластичних властивостей та здатністю до стиснення, особливо на суглобовій поверхні. Це відбувається по причині руйнування колагенової сіті, що призводить до посиленого поглинання води, зменшенню концентрації протеогліканів і, внаслідок цього, до збільшення деформації хрящової тканини [72].

Деградація молекул матрикса є одним з нормальних елементів кругообороту хряща при рості, розвитку та при круговороті матриксу у дорослих людей. Цей круговорот пильно контролюється ростовими факторами, цитокінами і гормонами шляхом синтезу протеїназ, їх інгібіторів і структурних елементів матрикса. Надмірний протеоліз може бути результатом дисбалансу між надмірною активністю протеази і недостатньою – її інгібітора [73]. Цей дисбаланс може розвиватись як в фізіологічних умовах, так і при ОА. Таким чином, синтез і деградація макромолекул збалансовані в суглобовому хрящі, особливо в тих елементах, які функціонують на протязі тривалого часу

Хондроцити в хрящі у хворих на ОА не лише відповідають на наявність катаболічних цитокінів, але, можливо, й самі є джерелом цитокінів [76 - 79]. Тому вони постійно знаходяться під впливом ІЛ-1 та інших прозапальних цитокінів у високій локальній концентрації.

Було показано, що в сироватці крові хворих на активну стадію ОА реєструються високі рівні ФНП- α та ІЛ-6, також показано більш високі рівні ФНП- α та ІЛ-1 β , -10 та -17 в сироватці та синовіальній рідині хворих на ОА в порівнянні зі здоровими донорами [80, 81].

Велику роль в зміні метаболізму та ураженні суглобового хряща при ОА відіграють біомеханічні фактори. Хондроцити реєструють зміни механічного стану оточуючих тканин, реагуючи на ці зміни зміною швидкості синтезу позаклітинного матриксу, що здатний відповідно реагувати на сучасні механічні стимули і попередити таким чином ураження хряща і субхондральної кістки.

Таким чином, в патогенезі ОА певну роль відіграють біомеханічні чинники (співвідношення навантаження на суглобовий хрящ та його здатності до регенерації). При паритетних співвідношеннях навантаження на хрящ не призводить до пригнічення активності хондроцитів і зниження синтезу позаклітинного матриксу, при пригніченні функції хондроцитів або при збільшенні навантаження на хрящ це співвідношення порушується, пригнічується синтез позаклітинного матриксу і деградація суглобового хряща прогресує.

У патологічних умовах (травма, зміна біомеханіки суглоба з перерозподілом тиску на суглобові поверхні таким чином, що певні ділянки суглобового хряща повинні витримати значний надлишковий тиск, вплив ендокринних факторів), коли хондроцити з якоїсь причини не встигають або не можуть пристосуватись до змінених умов функціонування, починаються патологічні зміни хряща. Зменшується синтез колагену II типу, збільшується синтез мінорних колагенів (I, III, X типів). Підвищується катаболізм міжклітинного матриксу, збільшується рівень матриксних металопротеїназ та агреканаз (ферментів, що підвищують катаболізм колагену II типу та агрекану). Вивільнення цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α), простаноїдів, вільних кисневих радикалів сприяє пошкодженню суглобового хряща. Синовіт є важливим фактором прогресування ураження суглобів, оскільки інфільтрація синовіальної оболонки моноцитарними лейкоцитами та наявність макрофагоподібних синовіоцитів є важливим джерелом прозапальних цитокінів [19, 23, 71, 72].

Важливу роль в ураженні суглобового хряща відіграє арахідонова кислота та її метаболіти – простаноїди. Простагландини, зокрема простагландин E_2 , взаємодіє з хондроцитами і змінює їх метаболічну активність. Простагландин E_2 стимулює синтез матриксних металопротеїназ, які ушкоджують суглобовий хрящ. Цей механізм може бути одним з можливих механізмів ураження суглобового хряща при ОА.

Важливу роль в деградації суглобового хряща відводять матриксним металопротеїназам (ММП). У хворих на ОА виявляють підвищений рівень наступних ММП: колагенази, стромелізину, желатинази. Колагеназа викликає дегенерацію нативного колагену, стромелізин – колагену IV типу, желатиназа – желатину, колагенів IV, V та XI типів. Їх активність блокують тканинні інгібітори ММП. Від балансу ММП та їх інгібіторів певною мірою залежить напрям обміну в хрящі – анаболізм чи катаболізм [77].

Практично будь-яке порушення гомеостазу активує в організмі систему захисту, в першу чергу клітини моноцитарно/макрофагальної системи, що передають сигнал CD3+ та CD20+-лімфоцитам з наступною гіперпродукцією ними прозапальних цитокінів: ІЛ -1 та -6, ФНП - α та інших, надлишкова продукція котрих сприяє деградації суглобового хряща і порушує процеси ремоделювання субхондральної кістки [23, 76, 82].

Важливу роль в метаболізмі хрящової тканини відіграють цитокіни: прозапальні (деструктивні), регуляторні і анаболічні (фактори росту). До деструктивних відносяться ІЛ-1, -3, -4 -17, ФНП - α , субстанція P, простагландин E, активатори плазмінотому і плазміну, ММП (колагеназа, еластаза, стромелізин), трипсин, бактеріальні ліпополісахариди, супероксиди [98]. Регуляторними цитокінами є ІЛ-4,-10 та -13, інгібітори ферментів. Анаболічний вплив справляють інсуліноподібний фактор росту, тробмоцитарний фактор росту- β [83].

Можливо, головними цитокінами, що є медіаторами деструкції суглобового хряща при ОА, є ІЛ-1 β та ФНП- α [81], однак неясно, діють вони окремо чи синергістично. На моделях ОА у тварин показано, що блокада ІЛ-1 ефективно попереджує деградацію суглобового хряща, а блокада ФНП- α призводить лише до зменшення запалення в суглобі. В синовіальній рідині хворих на ОА виявлено підвищені концентрації обох цитокінів. В хондроцитах вони сприяють синтезу не лише ММП, а й мінорних колагенів (колагенів I та III типів), пригнічують синтез колагену II типу та протеогліканів [76, 77]. Ці цитокіни також стимулюють утворення активних

форм кисню і таких медіаторів запалення, як простагландин E. Результатом таких змін в суглобовому хрящі є неефективність репаративних процесів, що стимулює подальшу деградацію хряща.

Прозапальні цитокіни модулюють активацію ММП та їх тканинних інгібіторів: ІЛ-1 сприяє перетворенню плазміногену в активний плазмін, який, в свою чергу, переводить неактивні форми ММП в активні. Від співвідношення кількості ММП та їх тканинних інгібіторів залежить напрям процесів у суглобовому хрящі – анаболізм чи катаболізм. ІЛ-1 β модулює співвідношення ММП/тканинний інгібітор таким чином, що при збільшенні концентрації цитокіна зменшується концентрація тканинного інгібітора фермента і збільшується активність ММП, яка швидкими темпами викликає деградацію суглобового хряща. ІЛ-1 β у високих концентраціях виявляється в суглобових тканинах, включаючи синовіальну мембрану, суглобовий хрящ та синовіальну рідину хворих на ОА. Показана здатність синовіальної мембрани при ОА продукувати його в значних кількостях [78, 83].

ФНП- α модулює вплив прозапальних речовин та активує ММП, що сприяє деградації суглобового хряща при ОА.

Крім прозапальних цитокінів існують їх антагоністи, що здатні перешкоджати зв'язуванню цитокінів з рецепторами та інгібувати їх біологічні ефекти. Вплив ІЛ-1 на елементи суглоба модулюється антагоністом рецептора ІЛ-1 - ІЛ-1РА. Збільшення вмісту антагоніста рецептора ІЛ-1 зменшує інтенсивність зв'язування прозапального цитокіна з відповідними рецепторами на синовіальній оболонці, матриксі суглобового хряща та, відповідно, модулює інтенсивність запального процесу.

Важливу роль в ураженні суглобового хряща при ОА відіграє вільний радикал NO, що виробляється у великих кількостях хондроцитами хворих на ОА як спонтанно, так і під впливом прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ФНП- α). Високий вміст NO виявлено у синовіальній рідині і сироватці хворих на ОА. Високий вміст вільного NO – результат активації ферменту індукбельної

NO-синтази, що відповідальна за синтез NO. Оксид азоту пригнічує синтез молекул позаклітинного матриксу суглобового хряща і активує ММП. Збільшення синтезу NO супроводжується зменшенням синтезу антагоніста рецептора ІЛ-1 хондроцитами, таким чином збільшення рівня ІЛ-1 і зменшення рівня ІЛ-1РА сприяє збільшенню рівня NO і, таким чином, деградації суглобового хряща [102]. NO стимулює апоптоз хондроцитів, який у хворих на ОА в 2-4 рази вищий, ніж у здорових осіб. ІЛ-1 негативно впливає на субхондральну кістку, збільшує екскрецію кальцію, активує остеокласти, що сприяє резорбції кісткової тканини. Зниження під його впливом концентрації остеокальцину сприяє сповільненню формування субхондральної кістки [79, 81].

Протективну роль щодо деградації суглобового хряща виконують анаболічні речовини і фактори росту, а саме інсулін, соматотропний гормон, інсуліноподібні фактори росту-1 та 2, андрогени, тканинний та тромбоцитарний фактори росту, основний фактор росту фібробластів, антагоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1РА), ФНП- α -зв'язуючі білки, тканинні інгібітори металопротеїназ, α - та β -макроглобулін, α – антитрипсин, β -антихімотрипсин, інгібітори активатора плазміногену. Фактори росту сприяють активізації біосинтетичних процесів в хондроцитах в процесі росту кінцівки та при репарації хряща після ушкодження, на різний час і з різною інтенсивністю сприяють збільшенню синтезу протеогліканів, переважний вплив одного з факторів викликає синтез протеїнів певного різновиду [84].

Метаболізм хрящової тканини є результатом складної взаємодії прозапальних та антизапальних цитокінів і факторів росту. Так, тканинний фактор росту – β протидіє опосередкованому ІЛ-1 пригніченню синтезу протеогліканів суглобового хряща. Крім впливу на синтез протеогліканів тканинний фактор росту – β значно стримує ІЛ-1- залежне зниження вмісту протеогліканів в суглобовому хрящі. Можливо, швидкість синтезу та

деградації протеогліканів залежить від співвідношення вмісту тканинного фактора росту – β та ІЛ-1.

При вивченні протеоглікансинтезуючої здатності хондроцитів у експериментальних моделях на тваринах показане зростання синтезу протеогліканів, індуковане тканинним фактором росту- β на відміну від запальних моделей, де відбувається ІЛ-1 опосередковане пригнічення синтезу позаклітинного матриксу хондроцитами [85].

Серед факторів росту найбільше значення в процесах репарації хряща при запаленні відіграє тканинний фактор росту- β , який модулює негативні ефекти прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ФНП- α).

Таким чином, в розвитку та прогресуванні ураження суглобового хряща та оточуючих тканин при ОА відіграє важливу роль співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів, факторів, що сприяє репарації хряща і його деградації. Співвідношення всіх біологічно-активних речовин в певний проміжок часу в певній ділянці суглобової тканини визначає переважання процесів катаболізму чи анаболізму, біосинтетичну активність хондроцитів і стан суглобового хряща. Вивчення механізмів впливу біологічно активних речовин та їх каскадів на стан суглобового хряща є не лише важливим моментом в розумінні патогенезу хвороби, але й дає напрямки впливу на процес деградації суглобового хряща, тобто розробку хворобамодифікуючих препаратів при ОА (наприклад інгібітори індукцибельної NO-синтази, експериментальні дослідження ефективності яких тепер проводяться, та інгібітори ІЛ-1)[86].

Позаклітинний матрикс є продуктом синтетичної діяльності хондроцитів, тому важливим напрямком вивчення та точкою прикладення лікувальних заходів є активність і життєдіяльність хондроцитів.

Показано, що важливу роль в розвитку ОА відіграє передчасний апоптоз хондроцитів [22]. В нормі апоптозу піддаються лише хондроцити, що знаходяться в найглибших шарах суглобового хряща, що знаходяться нижче базофільної лінії в кальцифікованому шарі, що пов'язане з повною

відсутністю трофіки хондроцитів. Апоптоз в поверхневій та радіальній зонах спостерігатись не повинен. У хрящах хворих на ОА апоптоз спостерігається у верхніх шарах суглобового хряща. Причому слід відмітити, що апоптоз хондроцитів у проміжному шарі суглобового хряща розвивається ще до появи клінічних проявів ОА, що відкриває перспективи для нових напрямків діагностики, лікування і профілактики ОА. Важливими факторами, що сприяють передчасному апоптозу хондроцитів, є постійний механічний тиск, низький рівень трофіки, дифузно-навантажувальний механізм трофіки хрящової тканині і відсутність кровоносних судин, старіння хрящової тканини з накопиченням продуктів глікозилювання колагенів, а також запальні процеси і негативна дія на хондроцити цитокінів та медіаторів, що виділяються в процесі запалення.

Таким чином, стан суглоба, суглобового хряща та оточуючих тканин залежить від великої кількості факторів: балансу про- та протизапальних цитокінів, інгібіторів та стимуляторів регенерації хряща, ММП та їх інгібіторів, ростових факторів, їх взаємодії між собою та з цитокінами, і генетично детермінованих особливостей хондроцитів, а також стану субхондральної кістки, механічні властивості і характер кровопостачання якої значною мірою впливають на структуру та функціонування суглобового хряща.

1.3. Біль та фактори прогресування остеоартрозу.

Основними клінічними проявами ОА є больовий синдром і обмеження рухливості ураженого суглоба. Обмеження рухливості може бути обумовлене як наявністю обмеження з-за болю, так і таким ураженням суглобових та білясуглобових тканин, що механічно обмежує рухливість.

Основний клінічний прояв остеоартрозу – больовий синдром. Біль характеризується “механічним” характером, тобто виникає після/під час механічного навантаження на суглоби та зменшується або зникає в спокої.

Біль носить дифузний характер, виникає після навантаження суглоба, виникає і прогресує дуже повільно. Іноді виникають больові точки в м'яких тканинах.

Біль при ОА кількісно і якісно відрізняється від болю при ревматоїдному артриті, запальних та сольових артропатіях. Стратегічною відмінністю болю при ОА є його механічний характер, поява після навантаження або в кінці робочого дня. З усуненням навантаження біль зникає. Однак настає час, коли біль, зменшившись після усунення навантаження, знов з'являється вночі. Якщо на початку захворювання біль з'являється лише після тривалого навантаження, то з прогресуванням хвороби він з'являється при все меншому і меншому навантаженні, проходить через триваліший і триваліший час після припинення навантаження, тобто прогресивно збільшується по силі та тривалості. Потім приєднується нічний біль, тобто після усунення навантаження біль повністю не зникає і триває частину ночі (в тяжких випадках всю ніч). Цей біль може відрізнятися значною інтенсивністю. Тяжкість захворювання характеризується в першу чергу тривалістю і стійкістю больового синдрому. У випадках тяжкого ураження тканин суглоба та білясуглобових біль має хвилевидний характер, періоди затихання і загострення. Але не зникає практично ніколи, що не лише погіршує подвижність, а й самостійно погіршує якість життя і призводить до депресії [19, 87].

Вносить свій внесок в больовий синдром при ОА і синовіт. Запалення синовіальної оболонки викликає відчуття "скутості" і болі запального характеру (з'являються після пробудження, супроводжуються відчуттям скутості і зменшуються після початку активних рухів у суглобі), однак при ОА скутість триває до 30 хв, на відміну від запальних артропатій, де больовий синдром і скутість максимальні в ранішні часи і зменшуються з виконанням рухів, особливо в другій половині дня [19, 21].

Вторинний синовіт є практично обов'язковою ознакою хвороби і найпоширенішою причиною болю. Хоча вважається, що синовіт при ОА,

вторинний по відношенню до механічного пошкодження хряща, до кінця патогенетичний механізм його не уточнений. Запальний компонент може бути присутній на різних фазах розвитку хвороби, зокрема у деяких хворих на ОА спостерігається гіперплазія синовії і інфільтрація її мононуклеарними клітинами, тобто картина, схожа на ревматоїдний артрит. Таке запалення найбільш виражене в місцях прилягання синовії до хряща. Можливою причиною появи клінічно вираженого запалення може бути аутоімунна реакція на компоненти ушкодженого хряща [23], оскільки до продуктів деградації колагену немає імунологічної толерантності. Наявність запалення, в свою чергу, підвищує продукцію запальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-6, ФНП- α , які сприяють вивільненню ферментів, що ушкоджують хрящ (матриксних металопротеїназ - желатинази, колагенази, стромелізіну), простагландинів. У собак внутрісуглобове введення антагоніста рецептора ІЛ-1 гальмує розвиток запального процесу в суглобі. У людей введення антагоніста рецептора ІЛ-1 (анакінра) в суглоб при ОА з синовітом різко гальмує виділення прозапальних цитокінів і сам запальний процес [86].

Не завжди існує паралелізм між ступенем ураження кісткової тканини за даними рентгенологічного дослідження та больовим синдромом: в багатьох випадках при ураженнях неопорних суглобів больові відчуття не розвиваються навіть при виражених кісткових змінах. Показано взаємозв'язок між інтенсивністю больового синдрому та якостями особистості: у тривожних та депресивних осіб больовий синдром виражений більш інтенсивно [19, 87-89].

Зв'язок болу з певними рухами в суглобі обумовлений ураженням білясуглобових тканин, наприклад спазмом м'язів, що оточують суглоб, або фіброзом капсули. Причиною болу можуть бути і тунельні, корінцеві синдроми (невропатичний біль), пов'язані з компресією нервових волокон у сухожильних піхвах. Тунельні синдроми, поряд з венозною гіперемією субхондральної кістки, можуть бути причиною нічного болу.

Раптовий різкий біль при ходьбі з швидким розвитком синовіту може бути пов'язаний з раптовим попаданням в порожнину суглоба відломка остеофіта або хряща.

Механізм виникнення болю при ОА дотепер повністю не з'ясований. Висувається декілька факторів, що беруть участь у виникненні та розвитку больового синдрому. Зміна конфігурації суглобових поверхонь, наявність остеофітів та інші локальні механічні фактори можуть відігравати роль у розвитку больових відчуттів, що пов'язані з ураженням суглобової капсули та зв'язкового апарату. Зміна біомеханіки руху у зв'язку з больовими відчуттями призводить до появи больових точок у оточуючих м'язах. Біль при певних рухах в суглобі також може бути пов'язаний з ураженням периартикулярних тканин, тунельними та корінцевими синдромами, а біль, викликаний ураженням периосту із-за розвитку остеофітів, має локальний характер і посилюється при пальпації суглоба.

Виділяють декілька патогенетичних механізмів виникнення болю при ОА: ноцицептивний, невропатичний, функціональний (дисфункціональний) [87-89].

При ОА основним механізмом виникнення болю є ноцицептивний, хоча може спостерігатись біль і невропатичного характеру. Саме больовий синдром стає фактором, що обмежує повсякденну активність хворого і призводить до формування "хворобливої" поведінки.

Оскільки при ОА уражуються всі структури суглоба, субхондральна кістка і оточуючі м'які тканини, лікування представляє собою важку комплексну задачу.

Хоча больовий синдром в дебюті ОА виражений не так сильно, як при запальних артропатіях, однак зусилля повинні бути спрямовані на максимальне зменшення або ліквідацію навіть невеликого хронічного больового синдрому. Хронічний больовий синдром є значимою медичною проблемою. Наявність болю призводить до функціональних розладів серцево-судинної, дихальної, травної систем [88]. За даними телефонного

опитування 46394 респондентів з 16 європейських країн, 19% людей страждають від вираженого хронічного болю з інтенсивністю не менше 5 балів за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою, при цьому найпоширенішою причиною хронічного болю є саме ОА (34% випадків), в 15% - патологія диска та травми (хірургічні хвороби), в 8% - запальні артрити (РА) і в 7% - мігрень. Відомо, що наявність хронічного больового синдрому зменшує тривалість життя жінок в середньому на 10-15 років [89]. Показано, що тривалість життя у осіб похилого віку в більшій мірі залежить від інтенсивності болю, ніж від наявності таких хвороб серцево-судинної системи, як ІХС, артеріальна гіпертензія та ін. [91]. При оцінці виживаємості 1525 хворих, з яких 370 страждали на ОА (24%), 246 (16%) – на хвороби серцево-судинної системи, а 109 мали поєднання хвороб серцево-судинної системи та ОА, виявилось, що відносний ризик смерті за 5 – річний період серед хворих на ОА, що мали інтенсивність болю більше 40мм за ВАШ, в порівнянні з особами, у яких інтенсивність болю була менше 40 мм, становив 4,2 без відмінностей у віці та статі [91].

Різноманітність патогенетичних механізмів, що приймають участь у формуванні та прогресуванні ОА, призводить до появи та розвитку різноманітних больових синдромів. Біль при цьому може бути обумовлений різними причинами. Основною причиною, що призводить до розвитку хронічних больових синдромів, є поступова деградація та зниження синтезу матриксу суглобового хряща, втрата ним своїх амортизаційних властивостей, порушення балансу утворення та втрати субхондральної кістки з розвитком остеофітів. Механічний тиск на суглобову поверхню кістки, що вкрита тонким шаром хряща, який значною мірою втратив свої амортизаційні властивості, викликає появу болю при фізичних навантаженнях, навіть незначних, та “стартового” болю.

На інтенсивність та характер больового синдрому накладає відбиток і характер особистості: у тривожних та депресивних осіб больовий синдром

виражений інтенсивніше [2], хоча можливе і зворотнє відношення: наявність навіть невеликого, але постійного болю викликає депресію.

Біль при ОА має “механічний” характер, виникає при навантаженні, опорі на суглоб, зникає в спокої або вночі, ранішня скутість триває до 30 хв, знижується об’єм рухів, потім функціональні можливості хворого щодо руху, роботи, самообслуговування.

При об’єктивному дослідженні виявляють больові точки при пальпації по краю суглобової щілини та можливі больові точки при пальпації білясуглобових тканин, з’являються тверді потовщення по краю суглобової щілини. Про ураження суглобового хряща та наявність остеофітів свідчить крепітація та “заклинювання” суглоба при певних рухах. На деяких етапах перебігу захворювання виникає запальна реакція різної інтенсивності: може бути невеликий випіт з незначними ознаками запалення, а може бути виражене запалення з підвищенням місцевої температури, набряком білясуглобових тканин та вираженим обмеженням рухливості. Ураження суглобового хряща, білясуглобових тканин та біль призводять до утруднення рухів, появи больових відчуттів при їх виконанні. Досить рідкісними, але важкими є ознаки нестабільності суглоба (важка деструкція суглоба) та різкий виражений інтенсивний біль (асептичний некроз медіального мишцелка стегнової кістки).

Інтенсивність та характер больового синдрому модулюється внеском різних компонентів [88, 92]. Вносять вклад в інтенсивність больового синдрому зміни періартикулярних тканин (больові точки в м’язах, розтягнення капсули суглобі, звязок, сухожилів), синвіт, потовщення періосту, підвищення внутрікісткового тиску та венозний застій в субхондральній кістці, фіброміалгія та особливості ЦНС пацієнта.

При ОА погіршується венозний відтік з субхондральної кістки і виникає венозний застій. Цей механізм вносить свій внесок в біль в ногах, що виникає при тривалому стоянні, та відповідальний за нічний біль, що виникає при ОА. Зміни субхондральної кістки, що візуалізуються у хворих на ОА,

можливо, є швидше важливою ланкою патогенезу, ніж наслідком ураження суглобового хряща. Відомо, що властивості хряща залежать від структури і механічних властивостей субхондральної кістки. Зміни субхондральної кістки, можливо, після повторних мікропереломів трабекул, викликають відсутність абсорбції тиску. Вплив структури і якостей субхондральної кістки на стан та обмін суглобового хряща показаний в ряді досліджень. В ході проспективних досліджень кісткові зміни, виявлені скінтіграфічно, передували появі змін суглобового хряща та прогресуванню його ураження у хворих на ОА кистей та колінних суглобів, що супроводжувалось підвищеною експресією в кістках матриксних металопротеїназ та лужної фосфатази.

Наявність, стійкість та інтенсивність нічного болю при ОА – показник тяжкості ураження суглоба. Можливим механізмом виникнення цього болю є активація больових рецепторів периосту, який розтягується та потовщується в результаті компенсаторного розвитку остеофітів у зв'язку із зміною біомеханіки суглоба по причині ураження суглобового хряща.

Подвижність і якість життя зменшується дуже повільно. Часто пацієнт не може точно вказати час початку захворювання. Поступово зменшується об'єм рухів в настає такий момент, коли людина помічає обмеження рухів (утруднення при ходьбі по нерівному місцю або неможливість стати на коліна і достати що-небудь з нижньої полиці шафи). Так же поступово прогресує біль. Періоди посилення болю чергуються з тривалими світлими проміжками, коли практично ніщо не турбує. Можуть бути загострення, пов'язані з розвитком запального процесу (синовіту) або больових точок в білясуглобових тканинах.

Інтенсивність больового синдрому також модулюється деякими факторами [93]. Біль при інших рівних умовах збільшується зі зростанням рентгенологічної стадії, у жінок біль інтенсивніший, ніж у чоловіків, максимально інтенсивним сприймається біль у осіб середнього віку (молодь і особи старечого віку менш чутливі), більш виражений біль при ураженні

опорних суглобів (колінних та кульшових), ніж при ураженні суглобів кистей. Вираженішим больовим синдромом характеризуються особи зі схильністю до тривоги та депресії [2, 92, 93].

Оскільки біль при ОА має багатокомпонентний характер, патогенез його виникнення також багатокомпонентний.

Найбільш вивчений компонент болю – запальний. Будь-який периферичний біль пов'язаний з підвищенням чутливості специфічних ноцицептивних рецепторів. Підвищення чутливості первинного рецептора призводить до активації решти ланок нервової системи (центрів в спинному та головному мозку). За наявності постійного вогнища збудження біля периферичного ноцицептора він може набувати спонтанної активації за відсутності нових зовнішніх стимулів, тобто розвивається певна “автономія” болю від патологічного процесу, і біль може зберігатись на досить високому рівні навіть після зменшення активності патологічного процесу. Спонтанна електрична активність ноцицепторів може викликати стійкий больовий синдром, який дуже важко піддається лікуванню [92].

Подразниками ноцицепторів є біологічно активні речовини, що виділяються під час активації імунокомпетентних клітин: брадикінін, гістамін, комплемент, МРС-1, цитокіни, оксид азоту.

Простагландини, що утворюються у вогнищі запалення, також відіграють роль у розвитку больового синдрому і їх концентрація корелює з інтенсивністю болю, однак простагландини впливають на больові рецептори не прямо, а лише модулюють (підвищують) чутливість неактивних больових рецепторів до стимулів, що раніше були фізіологічними. Таким чином, простагландини знижують поріг больової чутливості. А за наявності патологічного процесу, що супроводжується виділенням біологічно-активних речовин з постійною стимуляцією ноцицепторів це значно посилює больовий синдром і сприяє його хронізації.

Значну роль в інтенсивність больового синдрому при ОА вносять нейропептиди (субстанція Р, нейропептид Y) та речовини, що виділяються

імунокомпетентними клітинами (ІЛ та ФНП). При больовому ОА кульшових та колінних суглобів концентрація субстанції Р у спинномозковій рідині корелює з інтенсивністю болю. Нейропептиди, їх нейропептидази експресуються на суглобовому хрящі у великій кількості в найбільш уражених місцях.

Вивчення інтенсивності больового синдрому та рентгенологічного прогресування ОА колінних суглобів у жінок показало, що при інших рівних умовах інтенсивний больовий синдром асоційований з рентгенологічним прогресуванням ОА колінних суглобів на протязі 5-ти років, тобто інтенсивний больовий синдром є не тільки клінічним проявом, а й, можливо,, свідчить про поки що не вивчені особливості перебігу ОА [88].

Для кульшових суглобів достовірно показано, що інтенсивний больовий синдром в дебюті захворювання – потужний несприятливий фактор перебігу, асоційований зі швидкою втратою суглобового хряща та прогресуванням захворювання [95].

Про важливість вивчення патогенезу больових синдромів при ураженнях кістково-м'язового апарату свідчить наявність у IASP (International Association for the Study of the Pain) товариства по вивченню кістково-м'язового болю та Всесвітнього року боротьби з кістково-м'язовим болем (жовтень 2009-жовтень 2010 рр).

Акцентується увага на невирішених дотепер проблемах кістково-м'язового болю: на думку експертів IASP це одні з найпоширеніших, якщо не найпоширеніші хронічні больові синдроми в світі. Дотепер лікування цих різновидів болю не є адекватним; при хронічних больових синдромах біль удається зменшити, але невилікувати, часто больовий синдром має складний патогенетичний механізм і погано піддається лікуванню. До зростання поширеності та інтенсивності скелетно-м'язових больових синдромів ведуть такі загальносвітові демографічні тенденції, як постаріння населення, зростання поширення надмірної маси тіла та ожиріння, малорухливий спосіб життя [92].

Збільшення технічної оснащеності людства призвело до значного зменшення механічного навантаження на суглоби (наявність погрузочно-розгрузочних механізмів, транспортних засобів, механізація сільського господарства). Однак саме наявність деяких механічних пристроїв сприяє розвитку ураження опорно-рухового апарату сучасних людей: віброустановки, відбійні молотки та ін., випромінювачі ультразвука сприяють розвитку уражень суглобів і м'яких тканин у осіб, які з ними працюють. Зменшення фізичного навантаження людства в цілому та збільшення калорійності і доступності харчування сприяє неухильному зростанню маси тіла, яка вносить свій внесок в ураження опорно-рухового апарату.

На протязі тривалого часу вважалось, що ОА, особливо опорних суглобів (кульшових і колінних) тісно пов'язаний з механічним ушкодженням хряща за рахунок значного тиску надмірної маси тіла та асоційованої з віком деградації тканин. Однак патогенез захворювання виявився набагато складнішим.

Факторами, що сприяють виникненню та прогресуванню ураження суглобів при ОА є [96]: немодифікуємі - стать (жінки уражаються частіше), похилий вік, генералізований ОА (вузли Гебердена); модифікуємі – надмірна маса тіла, дієта з недостатнім вмістом антиоксидантів та вітаміна D (низький рівень вітаміна D в плазмі крові).

Початок ОА колінних суглобів не завжди явний, з перебігом часу може дуже повільно наростати больовий синдром та обмеження в русі, причому негативна динаміка може спостерігатись на протязі декількох років. Перебіг ОА колінних суглобів хвилеподібний, з чергуванням періодів загострень зі збільшенням інтенсивності больового синдрому і ремісій з їх відносною стабільністю або навіть заменшенням вираженості симптомів. Додавання запального процесу в суглобах збільшує вираженість болю та скутості. Зменшення запальних явищ сприяє покращенню загального стану, збільшенню рухової активності та покращенню якості життя. Можуть

спостерігатись тривалі періоди (декілька років) відсутності клінічного та рентгенологічного прогресування, однак регрес рентгенологічних змін при ОА колінних суглобів спостерігається надзвичайно рідко [95].

Показаний взаємозв'язок між прогресуванням ОА колінних суглобів, суглобів кистей і наявністю атеросклерозу у жінок похилого віку. Роттердамське популяційне дослідження, проведене серед 2372 чоловіків та 3278 жінок старше 55 років, що включало дослідження ознак атеросклерозу (товщина комплексу інтима-медія сонних атрерій та наявність бляшок) та ураження суглобів (рентгенографія колінних, кульшових суглобів та суглобів кистей через 6,6 та 10 років) показало незалежний зв'язок збільшення товщини комплексу інтима медія сонної артерії з прогресуванням ОА колінних суглобів [97].

Висловлюються припущення про наявність системного запалення як зв'язуючої ланки між ураженнями суглобів та атеросклерозом, причому одним з маркерів цього запалення є С-РБ [98]. Прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α модулюють в сторону збільшення негативну роль як традиційних факторів ризику атеросклерозу (дисліпідемія, ІР), так і нетрадиційних (оксидативний стрес) у хворих на ревматоїдний артрит. Експресія прозапальних цитокінів прискорює розвиток атеросклерозу, формування атеросклеротичних бляшок і виникнення тромбозу. Вказується на значення вивчення особливостей впливу запального процесу на прогресування ураження суглобів для покращення розпізнавання та лікування кардіоваскулярного ризику у ревматологічних хворих [99].

В експериментальному дослідженні на мишах показаний взаємозв'язок між рівнем холестерину та прогресуванням ураження опорних суглобів і інгібуванні ураження суглобів при застосуванні аторвастатину [100].

Про взаємозв'язок ліпідного метаболізму та атеросклерозу свідчать і наступні дані: адипокіни є модуляторами ураження ССС і суглобів. Популяційні дослідження показують взаємозв'язок між рівнем холестерину та прогресуванням ураження колінних суглобів. Ліпідні депозити в

суглобовому хрящі спостерігаються як рання ознака ОА, до виникнення гістологічних змін, показана можливість перетворення хондроцитів на пінні клітини. Протеомний аналіз показав взаємозв'язок між ОА та порушеннями ліпідного метаболізму [101].

Існує патогенетичний взаємозв'язок між лептином та ураженням суглобів при ОА: ступінь експресії рецепторів до лептину асоціюється з прогресуванням ураження суглоба [102].

Популяційне дослідження наявності ознак атеросклерозу (ТКІМ сонної артерії та наявність бляшок) та необхідності протезування колінних та кульшових суглобів у 2195 чоловіків та 2975 жінок у віці 76 ± 6 років, показало, що у жінок, яким було виконано тотальне ендопротезування кульшового або колінного суглоба, виявлений достовірний зв'язок з наявністю ОА суглобів кистей, ТКІМ сонної артерії, наявністю коронарних кальцифікатів але не з анамнезом серцево-судинних подій. У чоловіків асоціація не виявлена. Таким чином, прогресуючий ОА опорних суглобів, що потребував їх ендопротезування, у жінок старшого віку (76 ± 6 років) асоційований з ураженням суглобів кистей та субклінічними ознаками атеросклерозу [103]. Показана асоціація прогресування ОА кистей з прогресуванням ОА колін, що свідчить про можливі спільні ланки патогенезу ураження суглобів кистей та опорних суглобів. Про це ж свідчить досить часто поєднання ОА опорних суглобів з ураженням суглобів кистей (у 37% жінок у 23% чоловіків)[33, 104].

Про наявність генетичного компонента в розвитку ОА свідчать численні дослідження, однак показано, що переважна більшість форм ОА є захворюванням з полігенним типом наслідування та аддитивним ефектом віку та статі (частіше хворіють жінки старше 50 років). Лише периферійна форма ОА (вузли Гебердена та Бушара) наслідується по аутосомно-домінантному типу. Спостерігається накопичення випадків ОА у родичів, причому, якщо у матері ОА дебютував у 60 років, то дочка має шанси на розвиток ОА у більш молодому віці (біля 50 років) [105].

1.3 Метаболічний синдром та адипокіни. Їх роль в патогенезі ураження органів та систем.

Поширеність артеріальної гіпертензії – близько 40 % дорослого населення, поширеність надмірної маси тіла та ожиріння – близько 40% дорослого населення, поширеність ЦД – близько 6% дорослого населення, причому поєднання ожиріння з АГ, дисліпідемією та порушенням толерантності до глюкози зустрічається частіше, ніж повинно б було зустрічатись при незалежному розподілі цих ознак. Ще на початку ХХ століття видатні вітчизняні клініцисти Г.Ф.Ланг, О.Л. Мясников, Є.М.Тарєєв звернули увагу на цей факт. В 1936 р. Н.Himsworth визначив зниження чутливості тканин до інсуліну як ключову характеристику цукрового діабету 2-го типу. Тобто не випадковий характер поєднання ожиріння з гіпертензією, дисліпідемією, гіперурікемією був помічений близько 90 років тому.

В 1988 р. G.M.Raeven запропонував термін “Метаболічний синдром X”, що включав поєднання інсулінрезистентності (ІР), гіперінсулінемії, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії та АГ. N.M.Kaplan в 1989 р. охарактеризував поєднання абдомінального ожиріння, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемії та АГ як смертельний квартет. S.M.Haffner в 1992 р. запропонував термін “синдром інсулінрезистентності”.

МС – кластер факторів ризику серцево-судинних захворювань, тісно асоційований з ЦД 2-го типу та ІР, що мають спільну патогенетичну основу. Кожний з цих факторів окремо, а також в сукупності з іншими, справляє значний вплив на ризик серцево-судинних захворювань [10, 11, 13].

Співставлення діагностичних критеріїв МС ВООЗ, АТР III, EGIR (Європейської групи по вивченню інсулінрезистентності), показує, що при тому, що кожна класифікація вирішує різні задачі (ВООЗ - оновлення критеріїв і класифікації цукрового діабету 2-го типу, АТР III – уточнення порогових значень факторів ризику серцево-судинних захворювань і

пропозиція шляхів їх корекції, EGIR – власне визначення поняття IP) зрештою, мова йде про однакові порушення метаболізму, відмінність полягає лише в порогових значеннях. Так, IP в критеріях BOOЗ та EGIR визначається як вміст інсуліну на рівні верхньої квартилі для норми (верхніх 25 % норми для даної популяції –лабораторний критерій), а в критеріях АТР III оговорюється рівень глюкози натще більше 6,1 ммоль/л, тобто вже маніфестація IP. В критеріях BOOЗ та EGIR IP є обов'язковим критерієм в поєднанні з будь-якими двома іншими (гіпо α -холестеринемія, гіпертригліцеридемія, АГ, ожиріння). В критеріях АТР III IP спеціально не виділяється, більша окружність талії у чоловіків та жінок (>102 см у чоловіків та >88 см для жінок в порівнянні з >94 см і >80 см відповідно для EGIR і співвідношення ОТ/ОС $> 0,9$ для чоловіків і $>0,85$ см для жінок (критерії BOOЗ). Рівень ТГ коливається від $>1,7$ ммоль/л (BOOЗ, АТР III) до $>2,0$ ммоль/л (EGIR). Рівень α -холестерину становить $<0,9$ ммоль/л для чоловіків та $< 1,0$ ммоль/л для жінок (BOOЗ), $< 1,0$ ммоль/л для всіх (EGIR), $< 1,0$ ммоль/л для чоловіків та $< 1,3$ ммоль/л для жінок (АТР III). Рівень АТ становить у версіях BOOЗ та EGIR 140/90 мм рт. ст., у версії АТР III –130/85 мм рт.ст [7, 11, 13].

Таким чином, в усіх версіях йде мова про поєднання IP, клінічним проявом якої є абдомінальне ожиріння з іншими порушеннями, які в геометричній прогресії збільшують серцево-судинний ризик і мають спільні ланки патогенезу. Їх поєднання прогресивно і катастрофічно збільшує серцево-судинний ризик. Однак іншою стороною проблеми є принципова зворотність порушень метаболізму, причому ефективність профілактичних і лікувальних заходів з точки зору збереження не лише тривалості, а й якості життя, полягає в максимально повній корекції всіх факторів ризику, причому за неможливості або неефективності корекції одного фактора можна постаратись досягти більш жорсткого рівня іншого фактору і за рахунок цього все-таки зменшити серцево-судинний ризик [106].

Кількісним виявом серцево-судинного ризику з урахуванням декількох факторів ризику у здорових осіб є шкала SCORE (систематична оцінка коронарного ризику), що показує ризик першої фатальної серцево-судинної події (інфаркт міокарда, інсульт, розшаровуюча аневризма аорти та ін.) на протязі найближчих 10 років з урахуванням статі, віку, статусу куріння, рівнів АТ та загального холестерину. Шкала запропонована групою експертів ESC (Європейської кардіологічної асоціації) в 2003 р., розроблена на основі проспективних досліджень, проведених в 12 європейських країнах з загальним числом досліджених більше 205 тисяч. Навіть таке неповне урахування серцево-судинного ризику може дати уявлення лікарю і пацієнту про наявний ризик і шляхи його корекції.

Дослідження Quebec Cardiovascular Studi [107] показало, що за наявності трьох складових – ІР, підвищення рівня ЛПНЩ та рівня ТГ ризик розвитку серцево-судинних захворювань підвищується в 20 разів.

Аналіз дослідження NHANES II [108] - 6255 учасників у віці 30-75 років, що спостерігались близько 13 років показав, що МС спостерігався у 26% обстежених і у 19,8 % уже було наявне те чи інше захворювання серцево-судинної системи. Серед пацієнтів з МС без ЦД ризик смерті від ІХС, серцево-судинних захворювань та всіх причин залишається підвищеним. Виявилось, що МС підвищує ризик смерті від ІХС, серцево-судинних хвороб та інших причин в більшому ступені, ніж окремі компоненти цього синдрому. Навіть за наявності одного або двох компонентів ризик уже збільшувався у 2 рази. Одержані дані свідчать про необхідність інтенсивної терапії у таких хворих, навіть за наявності лише окремих його компонентів.

При вивченні перебігу ІР в різних популяціях встановлено, що в основі її виникнення лежить дві групи факторів: зовнішні (особливості харчування та рухова активність) та внутрішні (генетичні).

Роль генетичних факторів в розвитку ожиріння не викликає сумнівів. Можливість розвитку надмірної маси тіла при наявності ожиріння у батьків

становить 70-80 %, в той час, як в популяції в цілому біля 30%, а при дефіциті маси тіла у батьків - менше 14%.

Зараз інтенсивно вивчають генетичні особливості виникнення надмірної маси тіла, ІР та ожиріння. Не дивлячись на значний об'єм досліджень і доведену роль генетичних факторів, виявити один ген і навіть групу генів, відповідальних за розвиток ІР, не вдалось. Генами –“кандидатами” , тобто такими генами, білковий продукт яких може брати участь у патогенезі або справляти вплив на основні ланки патологічного процесу, при ІР є : ген інсулінового рецептора, ген субстрата інсулінового рецептора, гени фосфатиділ-інозитол-3- кінази, ген фактора некрозу пухлин- α , PPAR- γ , ген ангіотензінперетворюючого ферменту та гени білків-транспортів глюкози [109-112].

Найбільш вивченим геном, відповідальним за розвиток ожиріння, є ген Ob (obesity - ожиріння). Цей ген локалізується в 2-й хромосомі і визначає активність адипоцитів і синтез специфічного гормону жирової тканини - лептину, що гальмує апетит.

Велику роль в розвитку ожиріння відіграє формування у людини так званого "економного" генотипу, що формується комплексом певних генів. "Економний" генотип формувался поступово в процесі еволюції. В сприятливі періоди життя максимальне накопичення енергетично багатих речовин відбувається в жировій клітковині, при цьому витрата запасів незначна. Подібні особливості метаболізму, еволюційно-генетично обумовлені, дозволили забезпечити необхідні енергетичні затрати і допомогти виживанню організму при виникненні нестачі їжі. В сучасних умовах проживання людини (доступна висококалорійна достатня або навіть надлишкова їжа і гіподинамія - відсутність значних енергозатрат) "економний" генотип сприяє розвитку ожиріння.

Не менш важливу роль в розвитку ожиріння відіграє порушення харчової поведінки - посилення апетиту і споживання великої кількості

висококалорійної (багатої в першу чергу на жири) їжі. Харчова поведінка людини регулюється цілим рядом біологічно активних речовин, котрі в нормі забезпечують гармонійний баланс між почуттям голоду і почуттям насичення, регулюючи таким чином апетит [11, 13].

До речовин, що стимулюють апетит, відносяться норадреналін (через стимуляцію α_2 - адренорецепторів), нейропептид Y, β -ендорфін, соматоліберин, соматостатин, галанін, грелін, адипсін (виробляються адипоцитами). Вищеназвані речовини за виключенням греліну і адипсину, є нейромедіаторами і виробляються в центральній нервовій системі. Грелін - гормон, що виробляється переважно в шлунку (встановлено також його синтез в гіпоталамусі), стимулює апетит і евакуаторну функцію шлунка, збільшує кількість споживаної їжі. Нейромедіатори можуть справляти диференційований вплив на надмірне споживання окремих компонентів їжі. Наприклад, під впливом нейропептида Y збільшується споживання багатих вуглеводами їжі, під впливом галаніна - жирної, під впливом β -ендорфіна - багатих жирами і білками їжі. Всі стимулятори апетиту справляють вплив в кінцевому результаті через вентро-латеральний відділ гіпоталамуса, стимулюючи розташований в ньому центр голоду.

У пацієнтів, що страждають на ожиріння, спостерігається виражений дисбаланс між синтезом біологічно активних речовин, що стимулюють апетит (їх рівень зростає) та тих, що гальмують апетит (їх рівень знижується) або зміна чутливості до них відповідних рецепторів, в результаті чого підвищується активність центру голоду і знижується активність центру насичення, що створює передумови для підвищення апетиту і переїдання в порівнянні з енергозатратами [10, 11].

Особлива роль в порушенні регуляції апетита і розвитку ожиріння належить осі лептин-грелін. У хворих на ожиріння знижується рівень греліну в крові (можливо, для попередження подальшого збільшення маси тіла) і наявна відносна недостатність лептину, тобто рівень лептину в крові

часто збільшений, але центри гіпоталамуса, що відповідають за харчову поведінку, до нього резистентні. В силу якихось причин лептин нездатен проявляти свою біологічну дію (зміни структури лептину, мутація рецептора), проникати через гемато-енцефалічний бар'єр і впливати на структури мозку, що є його мішенями [102, 113].

Всі вишевикладені обставини в кінцевому випадку призводять до накопичення в організмі жирової тканини - ожиріння. Дослідження останнього десятиліття показали, що жирова тканина – не лише пасивний накопичувач енергії, а й своєрідний ендокринний орган. Адипоцити секретують велику кількість біологічно активних речовин - адипокінів, що мають ендокринну та цитокінову активність. До адипокінів належать лептин, адипонектин, ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, резистин, інгібітор тканинного активатора плазміногену, компоненти ренін-ангіотензинової системи, ферменти, що беруть участь в метаболізмі стероїдних гормонів (ароматаза, 17 β -гідроксистероїддегідрогеназа), протеїни-інгібітори фібринолізу, ліпопротеїнова ліпаза.

Адипокини справляють модулюючий вплив на активність клітин імунної системи, стан мікроциркуляторного русла, трофіку багатьох тканин [113-119].

Лептин є гормоном, що синтезується адипоцитами вісцеральної жирової тканини, його рівень тісно корелює з індексом маси тіла (ІМТ). Рецептори до лептину знаходяться в ядрах гіпоталамуса, там же синтезуються нейропептиди та нейротрансмітери, що регулюють харчову поведінку та масу тіла. Харчування супроводжується збільшенням концентрації лептину, а при голоданні його вміст знижується і активізується паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, що викликає активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи. При похуданні рівень лептину знижується, тому припускають, що біологічна роль лептину полягає в підтримці зворотного зв'язку між енергетичними запасами організму та ЦНС. В умовах надмірного надходження їжі лептин попереджує розвиток ожиріння шляхом

гальмування апетиту. Однак надії на застосування лептину з метою зниження маси тіла не виправдались, що може бути пов'язане з наявністю багаторівневої системи регуляції надходження енергії та її витрат, апетиту, фізичної активності, основного обміну та термогенезу [115]. Лептин – важлива, але не єдина ланка взаємозв'язку харчової поведінки з енергетичними запасами та потребами організму.

Припускають, що гіперлептинемія справляє стимулюючий вплив на виділення деяких релізінг-факторів, зокрема, АКТГ. Роль лептину в еволюційному аспекті полягає в тому, що він відноситься до продуктів генів “економії”, тобто в умовах нерегулярного недостатнього харчування перевагу мали індивіди, які за короткий період в умовах достатньої кількості їжі могли накопичити максимальну кількість енергетичних речовин, а потім в періоди недостачі харчування максимально повільно їх витратити. Лептин є тригером інсуліну, що сприяє максимальному його виділенню в умовах необхідності. IP м'язової тканини є фактором, що перешкоджає розвитку гіпоглікемії в період голодання. Такий фенотип в умовах достатнього чи надлишкового надходження поживних речовин сприяє розвитку гіперглікемії та ожиріння [118].

Лептин, що утворився в жировій тканині, проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Рецептори до лептину виявлені також в периферійних тканинах: легенях, нирках, підшлунковій залозі, зокрема β -клітинах, надниркових залозах, яєчниках, стоволових клітиніх гемопоєзу та імунокомпетентних клітиніх, скелетних м'язах. Вміст лептину в лікворі становить 2-4% його вмісту в сироватці і при досягненні певної концентрації в сироватці (25-30 нг/мл) подальше збільшення його вмісту в крові не супроводжується підвищенням підйомом концентрації в цереброспінальній рідині та тканині мозку. За механізмом зворотного зв'язку лептин інгібує синтез гіпоталамічного нейропептиду Y, який стимулює апетит [114]. При надмірній масі тіла концентрація лептину вища в 2-7 раз, ніж в нормі, що пов'язане з підвищенням його продукції. У жінок вміст лептину на 40-50%

вищий, ніж у чоловіків, що може бути обумовлене дією статевих гормонів і вищим вмістом жирової тканини.

В зв'язку з наявністю рецепторів до лептину на β -клітинах підшлункової залози, виникло припущення про наявність впливу лептину на секрецію інсуліну [118]. В нормі у відповідь на збільшення секреції інсуліну, збільшується секреція лептину, який за механізмом зворотного зв'язку, гальмує подальшу продукцію інсуліну [113]. Показана незалежна від ІМТ позитивна кореляція між рівнем лептину, гіперінсулінемією та ІР [119]. Лептин впливає не лише на секрецію інсуліну, а й на чутливість клітинних рецепторів до нього, знижуючи транспорт глюкози в клітину, а в жировій тканині гальмує стимульований інсуліном транспорт глюкози [120].

Високий рівень лептину та інсуліну асоційований з наявністю ІХС у жінок з ожирінням та інсулінрезистентністю, причому терапія аторвастатином в дозі 10 мг/добу на рівень лептину та ІР не впливала [121].

Рецептори до лептину є на багатьох клітинах, тому його вплив на перебіг обмінних процесів не обмежується впливом на апетит та регуляцію транспорту глюкози. Лептин модулює активність імунокомпетентних клітин, показане підвищення його концентрації при гострих інфекціях і зниження резистентності до інфекційних захворювань при низькій концентрації лептину [122].

Окрім впливу на процеси накопичення та витрати енергії, лептин справляє велику кількість ефектів на різні органи та системи: він бере участь в регуляції термогенезу, ангіогенезу, імунних реакцій, репродукції. Оскільки рецептори до лептину наявні на багатьох імунокомпетентних клітинах, він може модулювати активність імунних реакцій: активує фагоцитоз, синтез прозапальних цитокінів моноцитами та макрофагами, викликає хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів і вивільнення активних форм кисню, впливає на ріст і диференціювання $CD3^+$ -лімфоцитів, модулює активність $CD4^+$ лімфоцитів у клітинній імунній відповіді [123].

Постійно оновлюється інформація про роль лептину в ураженні органів та систем при різноманітній патології, зокрема при ОА [124, 125]. Лептин *in vitro* посилює роль прозапальних цитокінів у остеоартрозному хрящі (ІЛ-6 та ПГЕ₂). Підвищення концентрації ендogenous лептину у щурів підвищує продукцію інсуліноподібного фактора росту-1 та трансформуючого фактора росту хондроцитами суглобового хряща. Однак поряд з протективною дією ці ростові фактори при надмірному впливі на хрящ можуть викликати його кальцифікацію, зміну фенотипу хондроцитів та розвиток остеофітів.

Дослідження суглобового хряща лептин-дефіцитних та лептин-рецептор-дефіцитних мишей (лінії *ob/ob* та *db/db*) [126] показало, що збільшення в обох лініях ожиріння в 10 разів у порівнянні з контролем не асоціювалось зі збільшенням поширеності ОА колінних суглобів, при цьому рівень прозапальних цитокінів у тварин був високим. Спостерігались значні зміни в кістковій тканині: зменшувався об'єм субхондральної кістки і збільшувався об'єм трабекулярної. Ці дані можуть свідчити про важливу роль лептину та його рецептора на хрящовій тканині в патогенезі розвитку ОА, а самого ожиріння для цього недостатньо.

Дослідження експресії лептину хондроцитами при ОА показало [127], що збільшення матриксної РНК лептину у хондроцитах корелює з розгорнутою стадією ОА. Лептин модулює запальні реакції в суглобових тканинах шляхом стимуляції секреції ІЛ-1 та ММП-9 та -13, що мають катаболічний вплив на позаклітинний матрикс [128]. Підвищення вмісту лептину в синовіальній рідині корелює з його вмістом у сироватці і значно зростає при ОА. Високий вміст лептину асоціюється зі значним ураженням суглобового хряща. Модулюючи виділення та діючи синергістично з ІЛ-1, лептин сприяє продукції оксиду азоту, який негативно впливає на функцію хондроцитів, викликає ушкодження суглобового матриксу, активує ММП, гальмує синтез колагену II типу. Лептин дозозалежно підвищує рівень ММП-9 та ММП-13 – двох основних ферментів, що викликають деструкцію суглобового матриксу.

Вплив лептину на вміст ММП найяскравіше демонструє його деструктивний вплив на суглобовий хрящ [127].

Концентрація лептину коливається в різних елементах ураженого ОА суглобу: найвища його концентрація виявлена в остеофітах у порівнянні з синовіальною оболонкою, хрящем, інтрапателлярною жировою тканиною, що стало основою для припущення про остеофіти як основне джерело лептину при ОА [125].

Про негативний внесок ІР в перебіг ОА свідчить факт того, що наявність ЦД збільшує ризик поганого результату після потезування колінного суглоба [129].

Наявність абдомінального ожиріння в порівнянні з глутеофemorальним при співставимому індексі маси тіла асоційована з більш інтенсивним больовим синдромом (інтенсивність болю за ВАШ, індексом Лекена), гіршою якістю життя, високим рівнем прозапального цитокіна ІЛ-6, низькими рівнями протективних ІЛ-4 та адипонектину [130].

Зараз загальноприйнятою вважається точка зору про те, що розвиток абдомінального ожиріння зв'язаний з порушенням біологічного зворотного зв'язку в системі гіпоталамус - гіпофіз - кора наднирників, що обумовлено зниженням чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи до гальмуючого впливу кортизолу (гідрокортизону). Внаслідок порушення вказаних взаємовідносин у хворих з МС розвивається стан гіперкортицизму, виражений в різному ступені. Поряд з цим спостерігаються і інші гормональні зрушення: гіперкатехоламінемія, гіперінсулінемія, зниження вмісту соматотропного гормону, зниження вмісту тестостерону в крові у чоловіків, збільшення вмісту тестостерону і андростендіону, зниження вмісту прогестерону в крові у жінок [13, 14].

В розвитку ІР відіграють роль генетичні фактори, що проявляються в мутаціях і порушеннях експресії генів: субстрата рецепторів інсуліну (інсулін-рецепторної тірозинкінази), інсуліну, глюкокінази, гексокінази,

транспортерів глюкози (Glut-2 та Glut - 4), глікогенсинтетази, лептина та його рецепторів, β_3 -адренорецепторів, фактора некроза пухлин α , ліпопротеїнової ліпази, білка, що зв'язує жирні кислоти [109-112].

Додатковим фактором, що має внесок в інсулінрезистентність, може бути високий рівень циркулюючих в крові антагоністів інсуліну - катехоламінів, глюкагона, СТГ, кортизолу, пролактину, антитіл до інсуліну і його рецепторів, вільних жирних кислот. Зі зростанням порушень толерантності до глюкози зростає ІР. Вона досягає максимального рівня при ЦД 2 типу (на 50 %) в порівнянні з порушеннями толерантності до глюкози (на 25%) та гіпергікемії натще (на 15%) [131].

Важливу роль в патогенезі ІР та ЦД 2 типу відіграє місцева ренін-ангіотензинова система. Саме її активація відіграє ключову роль в розвитку та прогресуванні судинних уражень при ЦД, відіграє вона важливу роль і в розвитку ожиріння, предіабету та самого ЦД 2 типу [132].

Справляють вплив на розвиток ІР і адипокіни - лептин, ФНП - α , вісцеральне ожиріння, зовнішні фактори (гіподинамія - знижає функцію транспортера глюкози Glut - 4 в м'язах, висококалорійная їжа – сприяє підвищенню маси жирової тканини). Вивчення рівнів глюкози, лептину та інсуліну у жінок з ожирінням без порушень вуглеводного обміну, з ранніми порушеннями вуглеводного обміну та з ЦД 2 типу показало, що за відсутності порушень вуглеводного обміну рівень лептину найвищий (42 [22-60] нг/мл, при наявності ранніх порушень вуглеводного обміну знижується до 29,1[13,5-45,7] нг/мл, а при розвитку ЦД 2 типу – до 21, 3[14,2 –42,2]нг/мл, тобто підвищення рівня лептину передуює розвитку ЦД 2 типу. Виявлено позитивну залежність між зниженням рівня лептину під впливом введення глюкози та площею під інсулінемічною кривою в процесі проведення тесту ($r=0,4$) [131].

У хворих на ЦД 2 типу спостерігається порушення рівня гострофазових запальних білків і зниження функціональної активності нейтрофілів. Зі

збільшенням тривалості ЦД, вираженості гіперглікемії та порушень ліпідного обміну вираженість імунних порушень зростає [133].

Ще одним напрямком корекції ІР є стимуляція PPAR рецепторів типу α та γ . PPAR - γ рецептори, що наявні не лише на адипоцитах, гепатоцитах та клітинах м'язової тканини, а й на макрофагах, фібробластах, та клітинах ендотелію судин, є важливими регуляторами адипогенезу [15, 134, 135]. Стимуляція цих рецепторів асоційована з підвищенням інсулінопосередкованого захоплення глюкози клітинами скелетної мускулатури, пригніченням продукції глюкози печінкою та збільшення секреції інсуліну β - клітинами підшлункової залози, а також зі зменшення синтезу цитокінів та інтенсивності системного запалення [15].

При МС активність проліфератора пероксисом і PPAR - γ -рецепторів, що активуються ними, знижена, що сприяє розвитку ІР, тому одним з напрямків у лікуванні МС є застосування стимуляторів PPAR рецепторів - глітазонів. Деякий ефект стимуляції PPAR - γ справляють сартани. Застосування глітазонів за рахунок стимуляції PPAR - α та γ рецепторів сприяє зниженню ІР, знижує ризик розвитку ЦД 2-го типу, має сприятливий вплив на ліпідний спектр крові (зниження рівня ТГ та збільшення рівня α -холестерину). Однак застосування глітазонів має цілий ряд несприятливих моментів – збільшення маси тіла, перерозподіл жирової тканини, розвиток набряків [15, 135].

В фізіологічних концентраціях інсулін має судинорозширюючий та протизапальний ефекти, які реалізуються переважно, через синтез NO та інгібіцію ядерного фактора транскрипції NF- κ B. Судиннопротективний ефект інсуліну реалізується за рахунок активації фосфатидил-інозитол-3 –кінази в ендотеліальних клітинах та мікросудинах, що призводить до експресії гена ендотеліальної NO-синтази і вивільнення NO ендотеліальними клітинами і, таким чином, інсулінопосередкованої вазодилатації [136].

Гі сприяє збільшенню концентрації внутріклітинного кальцію і натрію та зменшенню калію, що значно збільшує чутливість судинної стінки до пресорного впливу катехоламінів [137]. Збільшується синтез вазопресорів (ендотеліну, тромбаксану А2) та зменшується – вазодилітаторів (простациклін, NO). Недостатня продукція NO, збільшення концентрації вільних радикалів, стимуляція вивільнення різноманітних ростових факторів призводить до проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, накопичення позаклітинного матриксу і посилення процесів судинного ремоделювання, що різко збільшує швидкість та інтенсивність ураження ССС і ризик судинних катастроф. Інсулін за рахунок стимуляції синтезу різноманітних ростових факторів сприяє посиленню проліферації гладком'язових клітин, що погіршує еластичність судин, порушує мікроциркуляцію і сприяє стабілізації артеріальної гіпертензії [137]. Ендотеліальна дисфункція асоційована з високим рівнем прозапальних цитокінів – СРБ, ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6, що сприяє розвитку судинного та системного запалення при ІР [138].

Існують дві гіпотези про взаємозв'язок між ІР і ендотеліальною дисфункцією. Показано, що мікроангіопатії спостерігаються у родичів I ступеня спорідненості хворих на ЦД II типу, а у хворих на ЦД мікроангіопатії на декілька років передують розвитку порушень толерантності до глюкози та ЦД. Тому перший варіант – ІР викликає ендотеліальну дисфункцію, другий варіант – ендотеліальна дисфункція порушує проникнення інсуліну через ендотелія і вносить свій внесок в розвиток ІР.

Наявність ІР збільшується проникність судинної стінки для білків, що порушує вазодилітацію. Гіперглікемія активує процеси перекисного окислення ліпідів, продукти якого пригнічують вазодилітаторну функцію ендотелію. При гіпертензії підвищений механічний тиск на ендотелій викликає порушення архітектоніки клітин, збільшення проникності судинної стінки для альбуміну, підвищення секреції вазопресорного ендотеліну-1 та

ремоделюванню стінки судин. Дисліпідемія сприяє підвищенню експресії молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, що дає можливість формування атеросклеротичної бляшки [136].

Інша гіпотеза на перше місце ставить наявність ендотеліальної дисфункції. Для реалізації біологічних ефектів інсулін повинен проникнути через ендотелій судин і потрапити в міжклітинний простір. За наявності ендотеліальної дисфункції проникнення інсуліну і зв'язування його зі специфічними рецепторами порушується, що призводить до ІР, пов'язаної з патологією ендотелію [139].

Ендотеліальна дисфункція, ІР, продуція NO, як основного вазодилататора є тісно асоційованими станами і формують взаємообтяжуючий стан, що збільшує ризик захворювань серцево-судинної системи [136].

ІР і пов'язане з нею зниження синтезу інсулінподібних факторів росту, порушення мікроциркуляції, надмірна маса тіла і зміни гормонального балансу (симпатикотонія, підвищення вмісту глюкокортикоїдів та ін.) мають несприятливий вплив на метаболізм суглобового хряща і оточуючих тканин, що є одним з факторів, обумовлюючим ураження опорно-рухового апарату у хворих з МС.

Таким чином, адипокіни через значну кількість регуляторних механізмів впливають на метаболізм вуглеводів, ліпідів, мікроциркуляцію, систему згортання крові, імунітет і трофіку тканин, причому не завжди цей вплив виявляється сприятливим. Вплив адипокінів в поєднанні з ІР призводить до підвищення синтезу атерогенних фракцій ліпідів, що в поєднанні з ураженням ендотелію може призвести до раннього і швидкого розвитку атеросклеротичного ураження як великих, так і дрібних судин. Якщо при цьому спостерігається підвищення АТ, що супроводжується зсувом ендотелію, ризик судинних катастроф значно примножується. Збільшення

активності системи згортання крові призводить до збільшення ризику ішемічних судинних катастроф.

ІР в поєднанні з підвищенням секреції адипоцитами інтерлейкінів та ФНО- α призводить до розбалансування функціонування імунної системи та імунодефіциту, а також до порушення в більшому чи меншому ступені клітинної структури практично всіх тканин, оскільки згадані цитокіни стимулюють апоптоз [22, 140].

При МС спостерігаються різноманітні порушення гомеостазу, обумовлені, вірогідно, порушенням експресії генів рецепторів інсуліну, глюкози та іонних насосів: порушення вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, схильність до підвищеної коагуляції, прозапальний стан імунної системи з підвищенням вмісту прозапальних цитокінів. Такі зміни гомеостазу призводять до підвищеного ризику розвитку ЦД, серцево-судинних захворювань, інсультів, серцево-судинної та загальної смертності, причому чим більше компонентів МС наявне у хворого, тим більше виражений цей ризик. Установлено, що ризик розвитку ІХС у чоловіків з чотирма і п'ятьма компонентами МС збільшується в 3,7 раза, а ризик розвитку ЦД 2 типу в 24,5 раза [140-146].

Таким чином, розвиток ІР обумовлений поєднанням великої кількості генетичних і середовищних факторів з різною можливістю їх модифікації. ІР, в свою чергу, справляє значний вплив на всі ланки метаболізму і, зокрема, на гормональний фон, синтез, метаболізм та особливості реалізації регулюючого впливу багатьох гормонів.

Слід відмітити, що ураження органів-мішеней (судин макро- та мікроциркуляторного русла, головного мозку, серця та нирок) при МС, що обумовлюють прогноз для життя, визначаються не лише інтенсивністю та тривалістю впливу факторів ризику (підвищений АТ, дисліпідемія, ожиріння, куріння, гіподинамія), але й особливостями гормонального фону (наприклад, високий рівень альдостерону навіть у межах референтних величин є незалежним фактором ризику гіпертрофії лівого шлуночка,

високий рівень катехоламінів є предиктором розвитку порушень ритма, що становить в ситуації наявності субстрату - гіпертрофії міокарду та (або) його електричної неоднорідності небезпеку для життя). Показано асоціацію збільшення серцево-судинної смертності з високим рівнем проінсуліну, патогенетична роль якого в розвитку уражень органів та систем і розвитку судинних катастроф не доведена, але який є маркером несприятливих напрямків метаболізму [147].

1.5 Способи корекції серцево-судинного ризику та больового синдрому, їх ефективність і безпечність.

На протязі останніх десятиліть клінічні рекомендації по лікуванню найпоширеніших та соціально значимих хвороб, до складу яких входять, зокрема, хвороби серцево-судинної системи і ОА опорних суглобів, базуються на даних доказової медицини. Рекомендації по лікуванню ОА колінних суглобів, виконані робочою групою EULAR (Європейської антиревматичної ліги) в 2003 р., відповідні рекомендації OARSI (The Osteoarthritis Research Society International - Міжнародного товариства по лікуванню остеоартрозу) – в 2008 р., а в 2013 р. - клінічні рекомендації по лікуванню ОА колінних суглобів (2-е видання) Американської академії ортопедичної хірургії (AAOS) [24, 25, 42, 54, 148-152]. Рекомендації формулюються на основі аналізу публікацій в міжнародній медичній літературі з урахуванням якості дослідження.

Лікування соціально значимих хвороб включає декілька позицій: модифікація способу життя (характер харчування, режим рухової активності), нефармакологічні методи корекції (маса тіла), медикаментозне лікування, яке включає симптоммодифікуючі та хворобамодифікуючі препарати, оперативне лікування.

1.5.1 Модифікація способу життя та фізичні вправи

Важливу роль у лікуванні, реабілітації та профілактиці хвороб опорно-рухового апарату, хвороб серцево-судинної системи відіграє в першу чергу модифікація способу життя, освітні програми. В усіх міжнародних та національних рекомендаціях з лікування та профілактики хвороб серцево-судинної системи першим пунктом є модифікація способу життя, а саме освітні програми, пов'язані з роз'ясненням особі основних моментів патогенезу, факторів ризику розвитку та прогресування певної патології, поясненням переваги корекції факторів ризику, збільшення під впливом модифікації способу життя якості життя та його тривалості.

В програмах первинної та вторинної профілактики хвороб ССС одним з стратегічних пунктів є достатня фізична активність, тобто наявність регулярного фізичного навантаження хоча б на рівні 40-55% максимального поглинання кисню. З найвищим рівнем доказовості (1А) регулярне фізичне навантаження позитивно впливає на тривалість та якість життя осіб з факторами ризику хвороб ССС. Аеробне фізичне навантаження сприяє корекції факторів ризику – АГ, дисліпідемії, ІР.

Фізична реабілітація показана як особам групи високого ризику без ознак ураження органів та систем, так хворим з ураженням ССС, дихальної систем та опорно-рухового апарату.

Загальними принципами консервативного лікування, що актуальні в усьому світі є: максимальне включення модифікації способу життя та нефармакологічних методів корекції (дієта, фізична активність, відмова від паління і т.д.); призначення по можливості не більше одного медикамента за раз; оптимально починати з малих доз і, за необхідності, збільшувати; уникати невиправданої зміни медикаментів, максимально співпрацювати з пацієнтом, роз'яснювати йому принципи дії медикаментів і запобігання можливим побічним ефектам [153]. Необхідність модифікації способу життя і нефармакологічної корекції входить в значне число рекомендацій при

багатьох поширених хворобах людства: хворобах ССС, опорно-рухового апарату, нирок.

Лікування хворих на ОА повинне бути комплексним і включати нефармакологічні, фармакологічні і, за необхідності, хірургічні методи лікування.

Метою лікування ОА є:

забезпечити розуміння хворим свого захворювання і вміння управляти ним, зміна способу життя, застосування фізичних вправ, що покращують функцію суглобів; зменшення болю; покращення функції суглобів, попередження розвитку деформації і ранньої інвалідації хворого; покращення якості життя хворого; попередження подальшого руйнування суглобового хряща; запобігання побічним ефектам застосованої терапії [39].

Рекомендації міжнародних організацій (EULAR, OARSI, ESCEO) та національні керівні документи [23, 24, 42, 54, 148 - 152] на перше місце ставлять програми по навчанню хворих напрямком модифікації способу життя, дієтичним перевагам, необхідності зниження маси тіла (при збільшенні ІМТ більше 25). Регулярні контакти з медичним персоналом (особисті і телефонні), навчання їх самих та членів їх сімей навичкам щоденних тернувань дозволяють достовірно покращити якість життя (рівень доказовості А). Ці рекомендації підтримані EULAR, OARSI, ACR [23, 24, 54, 148 - 152].

Хворим зі збільшенням маси тіла рекомендується її знизити хоча б на 5 кг, а в ідеалі до досягнення ІМТ 25. Зниження маси тіла зменшує інтенсивність больового синдрому та покращує функцію суглобів. При зменшенні маси тіла на 6,1 кг розмір ефекту на біль та функцію колінних суглобів становить 0,2 та 0,23 відповідно [154, 155]. Зменшення маси позитивно впливає на структурні зміни хряща та біохімічні маркери обміну хряща та кістки [154, 156].

1.5.1.1 Можливості фізичних вправ.

Фізична активність має благотворний ефект і у здорових людей, і у пацієнтів з різноманітними хворобами. Зокрема серед тих, що мають хронічну хворобу нирок, фізичне навантаження призводить до зниження АТ, зменшення частоти пульсу в спокої, збільшення вмісту альбуміну та преальбуміну крові і покращення фізичної складової якості життя [157]. Хворим на ОА колінних суглобів необхідні регулярні вправи, спрямовані на збільшення сили чотириглавого м'язу стегна і збільшення об'єму рухів, а також аеробні вправи (рівень доказовості А). Збільшення сили м'язів, що оточують суглоб, низькоінтенсивні аеробні вправи, підтримання достатнього рівня фізичної активності у відповідності з національними рекомендаціями з високим рівнем доказовості гальмує ураження суглобового хряща і зменшує потребу в тотальному протезуванні колінних суглобів [42].

Фізичні вправи при ОА сприяють зниженню інтенсивності та тривалості больового синдрому і збереженню функціональної активності [158 - 160], особливо при поєднанні з освітніми програмами. Вправи по збільшенню сили чотириглавого м'язу стегна при ураженні колінних суглобів викликають достовірне зменшення болю [54, 161] і співставимі по ефективності з застосуванням НПВП [162]. Необхідно враховувати протипоказання для занять фізкультурою – важкі декомпенсовані захворювання ССС.

Терапевтичну ефективність фізичних вправ, що виконували хворі на ОА, доведено в ряді рандомізованих досліджень, що продемонстрували зниження болю та покращення функціональної активності колінного суглоба [159]. Аеробні вправи доведено покращують функцію суглоба, якість життя, а також сприяють зменшенню больового синдрому [160, 161]. Не виявлено достовірної різниці між ефективністю водних та наземних вправ, обидві програми забезпечують значне зниження больового синдрому, покращення функції суглоба та кінематики. Ефект фізичних вправ триває тривалий час.

Вираженість терапевтичного ефекту фізичних вправ у порівнянні з плацебо становить від 0,6 до 1,0 [24, 25].

Велику роль в профілактиці розвитку серцево-судинних захворювань, їх прогресування, реабілітації після судинної катастрофи відіграють фізичні вправи. Згідно Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань в клінічній практиці [163] фізичні тренування аеробного типу у здорових дорослих на рівні хоча б середньої інтенсивності (35-45% максимального поглинання кисню (МПК), або низької інтенсивності (до 35% МПК) для людей, що ведуть малорухливий спосіб життя. відіграють достовірну роль в профілактиці захворювань ССС (клас I, рівень А, тобто найвищий рівень доказовості).

Регулярна фізична активність та аеробні вправи знижують ризик виникнення фатальних та нефатальних коронарних подій у здорових осіб, осіб з факторами ризику і осіб з хворобами ССС в широкому віковому діапазоні: одним з основних факторів ризику хвороб ССС є сидячий спосіб життя. В Європі менш ніж третині кардіологічних пацієнтів, що мають потребу в фізичній реабілітації, вона пропонується.

Регулярні фізичні вправи на рівні від 40 до 85% МПК справляють позитивний вплив на функціонування всіх органів та систем. Аеробні вправи сприяють зниженню потреби міокарда в кисні при тому ж рівні фізичного навантаження [163].

1.5.3 Застосування преформованих фізичних факторів при ОА.

Значну роль у комплексному лікуванні ОА відіграють фізичні фактори, що сприятливо впливають на больовий синдром, трофіку тканин, стан вегетативної нервової системи, мікроциркуляцію, стан нервово-м'язового апарату та інші ланки патогенезу. Фізичні способи лікування в поєднанні з іншими методами лікування, а іноді й самостійно, дозволяють сприятливо вплинути на клінічну картину, певну частину ланок патогенезу

захворювання, відновити фізичну працездатність та активізувати механізми саногенезу. Для фізіотерапевтичного лікування ОА застосовується широкий арсенал преформованих фізичних факторів: синусоїдальні модульовані токи, мікрохвилі сантиметрового та дециметрового діапазону, ультразвук, індуктотермія, електричне поле УВЧ, змінне та постійне низькочастотне магнітне поле, ультрафіолетове опромінення, електрофорез та ультрафонофорез лікарських засобів, акупунктурний вплив різними методами (лазер, електромагнітне поле надвисокої частоти), аплікації носіїв холоду та тепла. Широко застосовується бальнео- та пелоїдотерапія [49 - 53].

В формуванні лікувальних ефектів преформованих фізичних факторів відіграють роль локальні, сегментарні та загальні реакції організму. Фізичні фактори мають неспецифічний та специфічний вплив на організм. Специфічний вплив обумовлений видом фізичної енергії, локалізацією впливу та його потужністю, а також особливостями стану тканини, що піддається впливу фактора. Важливим моментом є підбір характеру і інтенсивності впливу фізичного фактора в залежності від патогенетичних особливостей хвороби, етапу патологічного процесу та мети впливу.

За наявності запального процесу у суглобах показане застосування холоду (рівень доказовості А, В). Для зменшення болю при ОА колінних суглобів і суглобів кистей рекомендують теплові процедури (рівень доказовості В), черезшкірна електронейростимуляція (рівень доказовості А, В). У деяких хворих може бути застосована акупунктура. Місцеве застосування холоду та тепла сприяє знеболюючому ефекту [164]. Черезшкірна нейростимуляція має достовірний, але нетривалий ефект [165]. Акупунктура може бути застосована з анальгетичною метою у деяких хворих на гонартроз [166].

Застосування кріотерапії при ОА включає дві групи методів: помірно низькі температури (масаж кубиками льоду, льодяні аплікації, аплікації кріопакетів, кріотерапія та кріоаплікації за допомогою термоелектричних пристроїв), поєднання кріотерапії з ультразвуком, магнітним полем,

постійним та змінним електричним струмом та застосування екстремально низьких температур (від -160°C до -180°C) у вигляді локального або загального короткотривалого впливу.

При ОА найдоступнішим є методи з застосуванням помірно низьких температур (до -20). Існують методи впливу на хворих з артрозами екстремально низьких температур (до -160 - 180°C) з незначною тривалістю (2-3 хв)

Позитивний ефект кріотерапії обумовлений численними ефектами холоду: зменшення болю, ліквідація спазму м'язів, зменшення запалення та набряків тканин, реактивною гіперемією після завершення процедури. Відведення тепла з поверхневих шарів шкіри (короткочасні аплікації носія холоду – 30 с-1 хв) має знеболюючий ефект за рахунок зміни активності рецепторів

Показано зниження синтезу та гальмування активності протеаз, що виділяються з лізосом під впливом кріотерапії. Покращується регенерація тканини, гальмуються імунні реакції спрямовані на ушкодження сполучної тканини [50, 51, 53].

Ефект застосування модульованих струмів - ампліпульс (АМТ) та діадинамотерапії (ДДТ) обумовлений проходженням змінного електричного струму через тканини і взаємодією з ними: поляризацією клітинних мембран, зміною положення та функціональної активності поляризованих молекул, впливом на м'язові волокна, нервові закінчення та зміною їх функціонального стану. Виявляється виражений анальгезуючий ефект модульованих струмів, що триває декілька годин, активується мікроциркуляція, покращується венозний відтік, що сприяє покращенню трофічних процесів. Нормалізація функціонування нервових рецепторів сприяє активізації механізмів саногенезу. Модульовані струми сприяють збільшенню активності м'язів, ліквідації больових точок в них, активізації метаболічних процесів та зменшенню маси жирової тканини. Ампліпульс в порівнянні з діадинамотерапією краще переноситься, до неї повільніше розвивається

резистентність, однак діадинамотерапія справляє більш виражений вплив на м'язову тканину, викликаючи активізацію метаболізму в ній [167-169].

В лікуванні ОА застосовується низькочастотне змінне, пульсуюче магнітне поле. Вплив змінного магнітного поля на біологічні тканини пов'язаний з впливом на іони та поляризовані молекули, що знаходяться в біологічних рідинах (міжклітинна рідина, кров, лімфа). Слабкі струми, що виникають в біологічних рідинах під впливом змінного магнітного поля, сприяють зміні перебігу біологічно активних процесів. Магнітне поле впливає на рідкокристалічну структуру води та біологічно активних молекул. Зміна поляризації клітинних мембран під впливом магнітного поля сприяє зміні чутливості мембранних рецепторів та активізації внутріклітинних обмінних процесів.

Змінне магнітне поле знижує інтенсивність процесів збудження в периферичній нервовій системі, зменшує швидкість проведення імпульсів по нервових волокнах, збільшується функціональна активність гліоцитів головного мозку, таким чином покращується трофіка центральної нервової системи. Зміна швидкості проведення імпульсу по периферичних нервових волокнах сприяє зниженню патологічно підвищеного тону м'язів. У випадках гіпертону м'язової тканини він знижується.

Вплив змінного магнітного поля сприяє розширенню капілярів, нормалізує тонус вегетативної нервової системи. При ОА спостерігається знаболюючий, протизапальний, протинабряковий, нейротрофічний ефекти змінного магнітного поля [51, 52].

Важливим моментом є етапність відновлювального лікування хворих на ОА: наступність між стаціонарним, амбулаторно- поліклінічним та санаторно-курортним етапами відновлювальної терапії. Застосування поряд з НПЗП та симптоммодифікуючими препаратами тривалої дії (глюкозамін сульфат) локального лазерного опромінювання, НВЧ-терапії на стаціонарному та амбулаторному етапах, а також сірководневих на санаторному етапі дозволяє досягти тривалої ремісії, покращення якості

життя та зменшити порушення в антиоксидантній системі, що відіграють важливу роль в активізації загострення та погіршення якості життя у хворих на ОА [170, 171].

1.5.4 Особливості медикаментозної терапії.

Медикаментозна терапія ОА має два напрями: симптоммодифікуючі препарати та хворобамодифікуючі препарати. Симptomмодифікуючі препарати зменшують вираженість симптомів, в кращому випадку не впливаючи на прогресування хвороби (тобто не справляючи негативного впливу на суглобовий хрящ). Хворобамодифікуючі засоби повинні перешкоджати прогресуванню ураження суглобового хряща.

Симptomмодифікуючі прпрепарати включають проті знеболюючі, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та наркотичні анальгетики.

На початкових етапах ОА можливе застосування парацетамолу (рівень доказовості А). Прийом високих доз парацетамолу може супроводжуватись розвитком ускладнень зі сторони шлунково-кишкового тракту, нирок та викликають підвищення артеріального тиску у чоловіків і жінок. Препарат не слід призначати хворим з ураженням печінки [172 -173].

НПЗП показані при ОА у випадках неефективності парацетамолу, при наявності інтенсивного болю лікування починають зразу з НПЗП (рівень доказовості А). НПЗП слід призначати в мінімальній ефективній дозі на максимально короткий строк (рівень доказовості А).

НПВЗ при ОА застосовують лише в період загострення больового синдрому на відміну від запальних артропатій і по можливості на мініально короткий строк. Ускладення зі сторони шлунково-кишкового тракту - одні з найсерйозніших побічних ефектів НПЗП. Відносний ризик їх виникнення різний у різних препаратів і збільшується зі зростанням дози [174-176].

Одним з найнебезпечніших побічних ефектів НПЗП є кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Пошуки способів зменшення ризику виникнення виразкоутворення і розвитку шлунково-кишкових кровотеч

призвели до розробки селективних інгібіторів ЦОГ-2. Застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 супроводжується зменшенням ризику шлунково-кишкової кровотечі по причині пептичного ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Відносний ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні коксибів нижчий, ніж при застосуванні НПВС або аспірину в кардіопротективній дозі. Застосування НПЗП з тривалим періодом напіввиведення супроводжується більшим відносним ризиком кровотеч в порівнянні з засобами з коротким періодом напіввиведення незалежно від добової дози [177, 178].

Менший ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні селективних інгібіторів ЦОГ-2 [179].

НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2) при тривалому прийомі можуть викликати незворотне зниження функції нирок, при короткочасному – інтерстиціальний нефрит, ішемію нирок [180]. Гостре ниркове ураження різної етіології зустрічається щорічно у 0,2-0,3% усього населення, воно може бути пов'язане як з короткочасним порушенням здоров'я, так і з тривалим ризиком розвитку хронічної ниркової недостатності. Гостре ниркове ураження сприяє погіршенню перебігу основного захворювання. У деякої частини хворих розвитку цього небезпечного синдрому можна запобігти шляхом мінімізації прийому нефротоксичних медикаментів. У хворих з хронічною хворобою нирок спостерігаються епізоди різкого зниження швидкості клубочкової фільтрації, пов'язані з прийомом нефротоксичних медикаментів. Всі НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2) є потенційно нефротоксичними. Основним механізмом їх нефротоксичності є зниження синтезу простагландинів в тканинах нирок, що може призвести до збільшення тону афферентної артеріоли ниркового клубочка, відповідно, зменшенню кровоплину в клубочку і зменшенню утворення сечі. При цьому може розвинути гостре ниркове ураження з відповідними діагностичними критеріями. Навіть при короткочасному прийомі за рахунок зниження синтезу простагландинів

НПЗП можуть призводити до підвищення АТ і зниження ефективності антигіпертензивної терапії, затримки рідини з виникненням набряків і маніфестацією серцевої недостатності. При тривалому прийомі НПЗП можливий розвиток анальгетичної нефропатії, котра вносить суттєвий вклад в розвиток хронічної ниркової недостатності. Одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину та НПЗП значно збільшує ризик розвитку нефропатії та зниження швидкості клубочкової фільтрації [180].

Прийом НПЗП може сприяти зростанню частоти кардіоваскулярних ускладнень. Підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф можна розглядати як клас-специфічний побічний ефект для всіх НПЗП [181]. Був проведений метааналіз 30 досліджень випадок-контроль та 21 когортного дослідження, що включало близько 800 тис. пацієнтів, що приймали НПЗП, досить гетерогенних з точки зору медикаментів та серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт, раптова серцева смерть, смерть від застійної серцевої недостатності) [182]. Надійніші результати одержано по медикаментам зі значним числом обстежених та тривалістю (50 тис. та більше пацієнто-років спостереження): напроксен, ібупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, диклофенак. Висновки по менш поширеним медикаментам (піроксикам, мелоксикам, етодолак, еторекоксиб, вальдекоксиб) менш обґрунтовані, оскільки базувались на меншому числі пацієнтів та тривалості досліджень.

В результаті аналізу [182] можна зробити висновок, що із добре досліджених НПЗП мінімальний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень відмічається при прийомі напроксена, а також ібупрофена в низькій дозі. В той же час прийом широко застосовуваного диклофенака призводить до суттєвого підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Застосування парацетамолу та напроксену різко знижує антигіпертензивну ефективність раміприлу, вальсартану та аліскірену [183].

Широке застосування НПЗП при ОА вимагає вивчення їх впливу на метаболізм суглобового хряща, причому медикаменти можуть прямо впливати на метаболізм суглобового хряща або змінювати концентрацію системних факторів, які впливають на метаболізм хондроцитів. Результати досліджень впливу НПЗП на суглобовий хрящ характеризуються певним ступенем протиріч. Це може бути обумовлене особливостями способів вивчення. Можливі декілька методів вивчення метаболізму хондроцитів: культура клітин, культура тканин, моделі на тваринах (первинний та вторинний ОА) та дослідження перебігу ОА у людей. Реакція ізольованих клітин на препарати відрізняється від реакції клітин, що входять в склад тканини; реакція клітин залежить від мікрооточення, концентрації ростових факторів та цитокінів, а також від місця, з якого взято хрящ, від вихідного стану суглобового хряща, від концентрацій лікарського засобу та супутньої наявності і концентрації гормонів, цитокінів та ростових факторів [184, 185].

Не дивлячись на відмінність моделей, спостерігаються певні загальні закономірності: в терапевтичних концентраціях переважна більшість препаратів практично не впливає на нормальний хрящ. В патологічно зміненому хрящі мишей (модель генетично детермінованого ОА) спостерігалось зниження синтезу протеоглікана у відповідь на прийом преднізолону, ібупрофену, індометацину, в той час як піроксикам та диклофенак сповільнювали перебіг ОА. Ізольовані хондроцити здорового хряща людини в присутності аспірину знижували синтез протеогліканів, але виробляли нормальну кількість колагену. Піроксикам та кетопрофен не справляли негативного впливу на хрящ, як здоровий, так і уражений ОА, у молодих та осіб похилого віку. Однак результати експериментів на тваринах та на культурах тканин можна екстраполювати на клінічну ситуацію лише з певним ступенем допуску, оскільки ситуація в конкретному організмі модулюється багатьма факторами [181]. Тому основним аргументом в таких ситуаціях є тривалі клінічні дослідження структури і функції суглобового хряща при тривалому прийомі медикаментів з застосуванням

стандартних методів візуалізації (рентгенологічне дослідження, МРТ). В клінічному дослідженні показано негативний вплив індометацину на висоту суглобової щілини в хворих на ОА.

Однак дані про вплив НПЗП на метаболізм суглобового хряща, одержані в експериментальних умовах, можна екстраполювати в клінічну практику зі значними обмеженнями, оскільки умови функціонування хондроцитів у лабораторних умовах і в реальному суглобовому хрящі можуть дуже відрізнятися, тому реальними доказами негативного або позитивного впливу лікарських засобів на стан суглобового хряща можуть бути лише тривалі дослідження певного дизайну.

Можливе застосування локальних (трансдермальних форм) НПЗП. Локальні форми характеризуються доброю переносимістю, але тривалість застосування не повинна перевищувати 2 тижні, оскільки ефективність при більш тривалому застосуванні знижується.

Внутрісуглобове введення глюкокортикоїдів може бути застосоване за наявності ознак запалення (рівень доказовості А). Внутрісуглобове введення глюкокортикоїдів показане при вираженому болю та запаленні. Застосовують не більше 2-3 ін'єкцій на рік в один суглоб. Доведено короткотермінову симптоммодифікуючу дію та покращення функції колінних суглобів під впливом введення глюкокортикоїдів (на протязі 4-х тижнів), однак на 12-му та 24-му тижнях відмінності нівелюються, причому більш виражений симптоммодифікуючий ефект спостерігається за наявності випоту у суглоб [186, 187]. Висловлюються сумніви щодо тривалих ефектів стосовно суглобового хряща та субхондральної кістки при застосуванні глюкокортикоїдів – існують думки як щодо позитивного їх впливу на прогноз – за рахунок зменшення інтенсивності запального процесу та активності лізосомальних ферментів, так і щодо негативного – гальмування синтезу суглобового матриксу хряща [187] та активізація остеокластів і прискорення остеопорозу, особливо ураження губчатої кістки у жінок в ранній постменопаузі.

При зниженні кількості синовіальної рідини використовують внутрісуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти. Внутрісуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти показане для зменшення болю (рівень доказовості А). Ефект ін'єкцій препаратів гіалуронової кислоти пов'язують із підвищенням вязкості синовіальної рідини, стимуляцією синтезу гіалуронової кислоти хондроцитами, попередженням дезінтеграції матриксу та активацією репаративних процесів. В 14 дослідженнях показано ризик ускладнень, викликаних ін'єкціями гіалуронової кислоти [188].

Застосування симптоматичних лікарських засобів тривалої дії займає важливе місце в терапії ОА. Препарати, що містять хондроїтин сульфат та глюкозамін сульфат рекомендуються для тривалого застосування, сприяють зменшенню болю, покращення функції суглобів, ефект зберігається на протязі декількох місяців після їх відміни. Препарати мають помірну анальгетичну активність та добру переносимість. Існують дані про можливу структурно-модифікуючу дію (сповільнення звуження суглобової щілини) при ОА колінних суглобів [24, 25, 54, 186].

Біологічні ефекти хондроїтин сульфату полягають в пригніченні локального утворення вільних радикалів, синтез ІЛ-1 і активності агреканази, апоптозу хондроцитів, гальмуванні катаболічних та стимуляції анаболічних процесів в суглобовому хрящі, потенціюванні протизапальної та анальгетичної дії НПЗП [189].

Дослідження молекул хондроїтин сульфату, помічених радіоактивним ізотопом, показали, що після перорального прийому він активно абсорбується і накопичується в хрящовій тканині, суглобовому хрящі та синовіальній рідині і знаходиться там близько 24 годин. Хондроїтин сульфат активує синтез хондроцитами позаклітинного матриксу, гіалуронової кислоти, стимулює регенерацію суглобового хряща, покращує проникнення глюкозаміну сульфату та нормалізує структуру субхондральної кістки. Хондроїтин сульфат в залежності від дози подавляє стимульований ІЛ-1 синтез простагландинів синовіальними фібробластами, блокує викликану ІЛ-

І інгібіцію синтезу гіалуронової кислоти, знижує залежний від ІЛ-1 колагенази та синтеза агреканизи, що свідчить про здатність хондроїтину сульфату зменшувати колагенолітичну активність і збільшувати продукцію компонентів матриксу; здатність подавляти синтез агресивних матриксних металопротеїназ і активувати синтез їх інгібіторів, що сприяє встановленню рівноваги між анаболічними та катаболічними процесами в матриксі суглобового хряща. Хондроїтин сульфат також подавляє індукований NO апоптоз хондроцитів, покращує мікроциркуляцію субхондральної кістки за рахунок інгібіції синтезу ліпідів, зв'язування E-селектину, мобілізації фібрину, ліпідів та ХС в кровеносних судинах субхондральної кістки [190].

Таким чином, хондроїтин сульфат справляє багатоплановий вплив на різні ланки патогенезу ОА: метаболізм суглобового хряща, продукцію та хімічний склад синовіальної рідини, інтенсивність запального процесу. Тривалість позитивного симптоммодифікуючого ефекту хондроїтину зберігається на протязі 3-х місяців після його відміни. Показаний позитивний вплив хондроїтину сульфату у вигляді препарату структум на стан суглобового хряща за даними рентгенографії колінних суглобів (зменшення швидкості звуження суглобової щілини колінного суглоба, стабільність концентрації в крові маркерів деградації суглобового хряща та кістки, в той час як в групі плацебо спостерігалось підвищення концентрації маркерів деструкції, що дає можливість висловлювати думку про структурно модифікуючий ефект хондроїтин сульфату [191].

Глюкозамін є біологічним субстратом для синтезу глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, стимулює синтез протеогліканів, стабілізує клітинні мембрани, попереджує деградацію суглобового хряща, має анальгетичний ефект [192]. Глюкозамін гальмує прозапальний ефект ІЛ-1, подавляє активацію ядерного фактора NF-κB. Завдяки цьому механізму глікозамін може подавляти експресію генів та синтез циклооксигенази, таким чином попереджуючи вивільнення простагландинів E2. Глюкозамін також гальмує вивільнення NO та синтез матриксних металопротеїназ в хондроцитах [193].

Причому в клінічних дослідженнях показано виражений позитивний симптоммодифікуючий ефект глюкозаміну у хворих з початковими стадіями ОА колінних суглобів, а також покращення функції суглоба та гальмування прогресування звуження суглобової щілини у цих хворих, і відсутність достовірного результату в порівнянні з плацебо у хворих з тяжким ОА [194]. Сукупна ефективність глюкозаміну сульфату становить 0,53-0,87.

В експерименті, що вивчав вплив хондроїтину сульфату, глюкозаміну гідрохлориду та їх комбінації на культуру стовбурових стромальних клітин кісткового мозку людини, показано, що комбінація хондроїтину сульфату та глюкозаміну гідрохлориду сприяє активації процесів синтезу колагену на клітинному рівні та ефективно впливає на процеси проліферації та диференціації остеогенних клітин – попередників, що дозволяє визначити її застосування при ОА ефективнішим, ніж застосування окремо хондроїтину або глюкозаміну [195].

В рандомізованих дослідженнях, присвячених ефективності поєданого застосування хондроїтину та глюкозаміну показано їх позитивний симптоммодифікуючий ефект у хворих з початковими стадіями ОА колінних суглобів на протязі 4-х та 6-ти місяців лікування, в той же час у хворих з тяжким ОА відмінність в результативності препарату в порівнянні з плацебо відсутня [196].

Важливою перевагою хондроїтина та глюкозаміна є їх добра переносимість (при рандомізованих дослідженнях кількість вибувших по причині побічних ефектів співставима з групою плацебо), метаболічна нейтральність, відсутність негативного впливу на артеріальний тиск, рівень глюкози та ліпідів, слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Однак необхідно відмітити їх високу вартість та необхідність тривалого прийому, що робить економічні затрати досить значними.

Інгібітор ІЛ-1 діацереїн застосовують для зменшення болю, покращення функції суглобів і, можливо, сповільнення прогресування ОА. В

експериментальних дослідженнях показано, що механізм дії діацереїну полягає в гальмуванні активності ІЛ-1 β [197].

Діацереїн зманшує біль, ефект зберігається на протязі декількох місяців після завершення лікування. Докази симптоматичного ефекту ґрунтуються на рандомізованих контрольованих дослідженнях та двох мета-аналізах [198, 1999].

Негативним ефектом діацереїну є його здатність викиликати діарею при тривалому застосуванні у значного числа пацієнтів, що значно звужує можливості його тривалого застосування.

Сполуки авокадо і сої – піаскледин застосовують для зменшення болю, покращення функції і, можливо, для сповільнення прогресування ОА (рівень доказовості А). Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що неоміляємі сполуки авокадо та сої підвищують рівень справляють хондропротективний ефект при індукованому ОА. Сполуки авокадо і сої зменшують біль потребу в НПЗП, мають післядію на протязі декількох місяців після завершення лікування. Докази симптоммодифікуючої дії ґрунтуються на рандомізованих контрольованих дослідженнях та мета-аналізі [200].

Про важливий внесок стану субхондральної кістки у особливості клінічної картини (інтенсивність больового синдрому та прогресування зменшення суглобової щілини) свідчать результати дослідження порівняння ефективності стронцію ранелату (препарат Бівалос) у різних дозах та плацебо з позиції впливу на інтенсивність больового синдрому та прогресування звуження суглобової щілини у хворих на ОА колінних суглобів II-III рентгенологічних стадій на протязі 3-х років (дослідження SEKOYA). Бівалос виявився ефективним в дозах 1 та 2 г/добу як структурномодифікуючий препарат (зменшував швидкість звуження суглобової щілини), а в дозі 2 г/добу- виражений симптоммодифікуючий ефект (зменшення інтенсивності больового синдрому на 20% в порівнянні з вихідним рівнем)[201].

Таким чином, основними медикаментозними препаратами, що застосовуються для лікування ОА колінних суглобів є знеболюючі (парацетамол, НПЗП) та симптоммодифікуючі препарати тривалої дії (хондроїтин, глюкозамін, діацереїн, неоміяємі сполуки авокадо та сої). Внутрісуглобове введення глюкокортикоїдів та препаратів гіалуронової кислоти розглядається як терапія резерву [24, 25, 54, 152].

Ендопротезування колінних суглобів показане при вираженому больовому синдромі, що не піддається консервативному лікуванню, за наявності тяжкого порушення функції суглоба (рівень доказовості А) Ендопротезування колінного суглоба призводить до зменшення болю, покращення функції та якості життя [54, 152, 202-204].

Показами для протезування колінного суглобі є наявність інтенсивного щоденного больового синдрому та рентгенологічні дані, що підтверджують наявність значного звуження суглобової щілини.

Як показав літературний пошук, ОА опорних суглобів представляє значну медичну, соціальну та економічну проблему сучасного людства [1-3]. Провідною ознакою ОА є больовий синдром, однак прямий паралелізм між секційними даними щодо ураження хряща колінних суглобів та клінічним проявами спостерігається не завжди: поширеність ОА на секції значно перевищує поширеність клінічно маніфестних форм [8,17, 57], тому характер взаємовідносин між даними рентгенологічного дослідження та клінічними проявами, особливо за наявності поєднання ОА та МС, потребує подальшого дослідження. Існують поодинокі дані щодо взаємозв'язку інтенсивності болю та прогресування ОА[87, 88], однак щодо хворих на ОА з МС такі дані відсутні.

Патогенез виникнення та прогресування захворювання складний і багатофакторний, показаний внесок модифікуємих і немодифікуємих факторів ризику розвитку та прогресування. Відомим спільним модифікуємих фактором ризику виникнення та прогресування ОА та хвороб серцево-судинної системи є надмірна маса тіла, однак механізми їх

взаємозв'язку не визначені до кінця. Наявність взаємозв'язку між надмірною масою тіла та ураженням суглобів кистей, дані про особливості перебігу остеоартрозу при однаковому індексі маси тіла і різному розподілі жирової тканини (абдомінальному та гліотеофemorальному ожирінні)[104, 130] дають можливість припускати наявність біохімічних медіаторів (адипокінів), що відіграють самостійну роль в ураженні суглобів. Наявні дані про резистентність рецепторів лептину як один з механізмів накопичення надмірної маси тіла, відомо також, що він відіграє певну роль в ураженні суглобів при ОА[32, 33], однак щодо ОА при МС ці дані відсутні. Існують дані, що клінічно маніфестному ОА передують зміни функціонування хондроцитів та хондробластів, що призводять в кінцевому підсумку до маніфестації ОА, а корекція цих змін запобігає розвитку ОА [68], втрату ж суглобового хряща при ОА відновити надзвичайно важко, тому всі зусилля повинні бути направлені на попередження цього процесу і корекцію відомих факторів ураження суглобів, зокрема надмірної маси тіла.

Досліджується роль цитокінів, ростових факторів, сигнальних молекул, інтенсивності кісткового ремоделювання субхондральної кістки в патогенезі ОА[], однак надійних біохімічних маркерів прогресування ОА досі немає. Наявність дисліпідемії сприяє тяжчому перебігу ОА [100], однак щодо інших компонентів МС такі дані відсутні.

Лікування ОА за наявності ІР, АГ, дисліпідемії є складним завданням [176 -179] з ряду позицій: поліпрагмазія збільшує ризик непередбачуваних взаємодій медикаментів, застосування НПЗП знижує ефективність антигіпертензивних препаратів, можливості впливу на деякі важливі ланки патогенезу ОА та МС за допомогою медикаментів значно обмежені, а застосування преформованих фізичних факторів та фізичних вправ за рахунок активізації саногенетичних механізмів дає можливість комплексно вплинути на важливі спільні ланки патогенезу ОА та МС: інсулінрезистентність, скорегувати надмірну масу тіла, позитивно вплинути на обмін ліпідів, вміст маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції.

Таким чином, накопичення інформації про патогенез, особливості перебігу, фактори ризику ОА, розробка методів лікування, фармакологічної та нефармакологічної корекції залишає невирішеними ряд питань:

виявлення, дослідження інформативності та патогенетичної значимості маркерів виникнення та прогресування ураження суглобів при ОА в поєднанні з МС (клінічних, біохімічних та інструментальних);

виявлення ланок патогенезу, що сприяють запуску патологічних процесів опорно-рухового апарату, кінечним результатом яких є розвиток ОА; виявлення спільних ланок патогенезу ОА з МС та пошук ефективних і безпечних засобів їх корекції;

вивчення симптоммодифікуючих та хворобамодифікуючих ефектів різних способів лікування (модифікація способу життя, фізичні тренування в різних режимах, преформовані фізичні фактори, медикаментозна терапія), їх вплив на прогноз коморбідної патології;

застосування уніфікованих методів дослідження, що дає можливість проводити мета-аналіз досліджень [24, 25, 54].

Таким чином, не дивлячись на постійну увагу дослідників до проблеми ОА, пошук та розробку принципіально нових засобів лікування, широке дослідження наявних медикаментозних та немедикаментозних засобів лікування, у питаннях патогенезу та лікування ОА залишається достатньо невизначеного, а значна і зростаюча його поширеність потребує подальших широкомасштабних досліджень у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічне дослідження

Для досягнення поставленої мети і вирішення задач проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження хворих на ОА за наявності МС, групу порівняння становили хворі на ОА без МС. Контрольну групу щодо вмісту адипокінів, маркерів запалення становили 30 донорів.

Оцінювали суб'єктивний, об'єктивний стан хворих на початку дослідження з аналізом відмінностей показників у хворих з різними рентгенологічними стадіями ОА та порівнянням показників у хворих зі співставними рентгенологічними стадіями за наявності та відсутності МС. Аналогічну оцінку проводили у хворих на ОА при МС після завершення комплексного лікування з включенням преформованих фізичних факторів, відстежували віддалені результати, порівнювали ефективність різних лікувальних комплексів між собою, співставляли з ефективністю медикаментозного лікування. Оцінювали ефективність включення фізичних вправ різного характеру та інтенсивності в комплексне лікування хворих на ОА при МС, порівнювали ефективність різних комплексів між собою та з медикаментозним лікуванням, відстежували віддалені результати. Ефективність застосованих методів лікування оцінювали за впливом на больовий синдром, якість життя (індекси Лекена та EuroQol-5D), чинники кардіоваскулярного ризику (обхват талії(ОТ), індекс маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск, вміст загального холестерину (ЗХ), його фракцій, тригліцеридів (ТГ), глюкози, інсуліну, лептину, імунокомпетентних клітин, маркерів запалення (ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), інтерлейкіна-1 (ІЛ-1), стан тканин суглоба, оцінений за допомогою ультразвукового та рентгенологічного досліджень.

Комплексне дослідження проведено на 523 пацієнтах кардіологічного та ревматологічного відділень МКЛ №9 ім. проф. Мінакова з ОА та МС. Середній вік обстежених становив $(56,2 \pm 0,3)$ року. Групу порівняння становили 73 хворих на ОА без МС.

Клінічне дослідження включало збір скарг з їх деталізацією, опит за системами органів, анамнез хвороби з детальним аналізом початку та перебігу хвороби.

Особливості больового синдрому вивчали за допомогою визначення інтенсивності болю за 10 бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). За 0 приймали повну відсутність болю, за 10 балів – максимальний біль, що пацієнт відчував у своєму житті і просили наявний біль в суглобах оцінити з позиції цієї шкали.

Додатково вивчали характер больового синдрому з переважним внеском в нього запального компонента (наявність, вираженість та тривалість вранішньої скутості), болю, пов'язаного з ураженням білясуглобових тканин (виникнення лише під час певних рухів), болю, пов'язаного з венозним застоєм в субхондральній кістці (постійний біль в ураженому суглобі, що посилюється в кінці дня та мало зменшується протягом нічного відпочинку) та деформацією губчастої кісткової тканини при зменшенні товщини суглобового хряща (інтенсивний біль при опорі на уражений суглоб, що зберігається на протязі тривалого часу після припинення навантаження). Пацієнта просили оцінити біль за ВАШ та визначити його переважний характер.

Для оцінки болю та зниження якості життя застосовували альгофункціональний індекс Лекена для гонартрозу [19], який включає кількісну оцінку ряду показників: біль або дискомфорт (нічний біль, вранішня скутість та біль після сну), максимальна відстань, що долається без болю, наявність обмежень у повсякденному житті.

На важливості оцінки якості життя при ОА акцентує увагу велика кількість дослідників [24, 25, 152]..

Для визначення індексу Лекена для гонартрозу застосовували наступну таблицю:

Таблиця 2.1.

Розрахунок індекса Лекена для гонартрозу

1. Біль або дискомфорт

Показник	Бал
Нічний біль	
●Тільки при рухах чи в певному положенні	1
●Навіть у спокої	2
Вранішній біль чи біль після сну	
●Менше 15 хв	1
●15 хв і більше	2
Посилення болю після стояння на протязі 30 хв	
Біль виникає при ходьбі	
●Тільки після проходження певної дистанції	1
●Спочатку, а потім посилюється	2
Біль або дискомфорт при вставанні з положення сидячи	

2. Максимальна відстань, що проходить без болю

●Більше 1 км, але з відпочинком	1
●Біля 1 км	2
●Від 500 до 900 м	3
●Від 300 до 500м	4
●Від 100 до 300 м	5
●Менше 100 м	6
●З одним ціпком або костилем	+1
●З двома ціпками або костиллями	+2

3. Навність труднощів у повсякденному житті

●Чи можете Ви підняти на 1 проліт сходів?	0-2
●Чи можете Ви спуститись на 1 проліт сходів?	0-2
●Чи можете Ви щось покласти на нижню полицю шафи, стоячи на колінах?	0-2
●Чи можете Ви йти по нерівній дорозі?	0-2
Чи з'являється у Вас “стріляючий” біль чи/або відчуття втрати опори в ураженій кінцівці?	0-2
●Іноді	1
●Часто	2

Градація відповідей: 0 –легко, 1- із зусиллям, 2- неможливо

Кількісно оцінювали тяжкість гонартрозу за індексом Лекена наступним чином: 1-4 – слабо виражена, 5-7 середня, 8-10 виражена, 11-12 – значно виражена, більше 12- різко виражена.

Якість життя визначали за допомогою стандартного опитувальника шкали EuroQol-5D, що кількісно оцінював якість життя за кількома позиціями: ходьба, самообслуговування, повсякденна активність, біль/дискомфорт, неспокій/депресія

Таблиця 2.2.

Розрахунок індексу EuroQol-5D

1. Ходьба	
Я не відчуваю труднощів при ходьбі	0
Я відчуваю труднощі при ходьбі	1
Я прикований до ліжка	2
2. Самообслуговування	
Без труднощів	0
Я відчуваю труднощі при одяганні та/або умиванні	1
Я не можу самостійно одягнутись та/або умитись	2
3. Повсякденна активність *	
Я не відчуваю труднощів при виконанні повсякденної роботи	0
Я відчуваю певні труднощі при виконанні повсякденної роботи	1
Я не можу виконувати повсякденну роботу	2
4. Біль/дискомфорт	
Я не відчуваю ніякого болю/дискомфорту	0
Я відчуваю помірний біль/дискомфорт	1
Я відчуваю виражений біль/дискомфорт	2
5. Неспокій/депресія	
Я не відчуваю неспокою/депресії	0
Я помірно неспокійний/знаходжусь в стані помірної депресії	1
Я значно неспокійний/знаходжусь в стані значної депресії	2
Індекс EuroQol-5D	

Примітки: 1.* -робота, навчання, ведення, господарства, сім'я. дозвілля

Цей опитувальник визнано одним з валідних для оцінки якості життя, в тому числі і при хворобах опорно-рухового апарату. Велику роль в організмі людини відіграють компенсаторні механізми, тому в теперішній час

визначено, що оцінка інтегрального функціонування організму та його можливостей важливіша і цінніша, ніж індивідуальна оцінка рухливості будь-якого суглоба. В опитувальник включена не лише оцінка рухової активності та болю, що обумовлені наявністю ураження рухового апарату, а й інтенсивність обмеження рухової активності, повсякденного життя та наявність депресії. Виникнення та прогресування депресії деякі дослідники пов'язують з наявністю хронічного больового синдрому, причому важливу роль відіграє навіть біль мінімального рівня при значній тривалості, а при остеоартрозі тривалість болю становить місяці і роки. Існує й думка, що депресія передує виникненню ураження опорно-рухового апарату і вносить важливий вклад в інтенсивність болю інтегрально та виникнення больових точок в елементах опорно-рухового апарату.

Максимальне значення індексу EuroQol-5D –10 балів, що відповідає значному зниженню якості життя за всіма оціненими позиціями.

Проводили об'єктивне дослідження, що включало поряд з традиційними методиками дослідження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация за системами) антропометрію, а саме вимірювання окружність талії на рівні пупка (ОТ), визначення зросту і маси тіла, а потім обчислення індекса маси тіла (ІМТ). ІМТ визначали за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2).$$

Вимірювання артеріального тиску проводили згідно керівних документів МОЗ України та міжнародних організацій [206-209].

У обстежених було діагностовано високий нормальний тиск, м'яку або помірну артеріальну гіпертензію у відповідності з класифікацією ВООЗ (2003)[208].

2.2 Лабораторне дослідження

2.2.1 Біохімічне дослідження

Всім хворим проводили обов'язкове лабораторне дослідження, що включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, що включав визначення вмісту загального білка та фракцій, глюкози, креатиніну, загального білірубіну та фракцій, аспартат амінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, γ –глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, сечової кислоти, ліпідів, фібриногену за загальноприйнятими методиками.

Визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВПЩ) - α ХС, ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

2.2.2 Імуноферментне та імунофлюоресцентне дослідження

Імуноферментний аналіз розроблений як метод для ідентифікації антигена в гістологічних препаратах, а також для візуалізації лінії преципітації в тестах імунодифузії та імуноелектрофорезу, а пізніше вдосконалений для кількісного визначення вмісту антигенів та антитіл в біологічних рідинах. Метод заснований на специфічному зв'язуванні антигена з антитілом, при цьому один з компонентів кон'югований з ферментом, в результаті реакції з відповідним хромогенним субстратом утворюється забарвлений продукт, кількість якого можна визначити спектрофотометрично. Відкриття та широке застосування моноклональних антитіл дозволило значно збільшити чутливість, специфічність та відтворюваність результатів. Реакція імуноферментного аналізу має 3 етапи: розпізнавання аналізуємої сполуки специфічним до нього антитілом, що веде до утворення імунного комплексу; формування зв'язку кон'югата з імунним комплексом або з вільними місцями зв'язування; перетворення ферментної мітки в реєструючий сигнал.

Застосування флуоресцентних та хемілюмінесцентних субстратів підвищує точність аналізу на 2 порядку.

Найпоширенішим є непрямий імуноферментний аналіз, що використовується для визначення вмісту молекул в біологічних рідинах. В лунках панелей адсорбують стандартний антиген та інкубують зі зразками досліджуваної біологічної рідини. Специфічні антитіла, що зв'язались з антигеном на твердій фазі, виявляють за допомогою антиглобулінового кон'югата. В залежності від мети дослідження застосовують різні антиглобулінові конюгати, що виявляють антитіла всіх ізотипів або специфічні до окремих класів та підкласів імуноглобулінів. При оптимальних умовах проведення аналізу метод високоточний та чутливий, дозволяє виявляти нанограмові кількості антитіл в досліджуваних рідинах [210]. Порядок виконання реакції наступний: антиген адсорбують на твердій фазі, потім відмивають від незв'язаних компонентів; блокують вільні місця зв'язування, відмивають; в лунки вносять досліджуваний матеріал, інкубують і проводять процедуру відмивки. Паралельно ставлять проби з позитивним та негативним контролем. Додають антиглобуліновий кон'югат в робочому розведенні, інкубують, відмивають від незв'язаних компонентів. Вносять субстрат, інкубують. По досягненні оптимального рівня забарвлення в лунках з позитивним контролем реакцію зупиняють, додаючи стоп-розчин. Потім вимірюють кількість продукту реакції на імуноферментному рідері.

Вміст С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-1, лептину визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів фірми "Хема" (Росія –С-РБ), "Вектор-Бест" (Росія ІЛ-1) та «Immundiagnostik» (Німеччина – лептин, асиметричний диметиларгінін (АДМА)) на рідері для імуноферментного аналізу.

Вміст інсуліну та тиреотропного гормону (ТТГ) визначали за допомогою імуноферментного хемілюмінесцентного методу на аналізаторі фірми "Roche" та з використанням реактивів цієї ж фірми.
. Електрохемілюмінесцентний метод [211] заснований на виявленні

інтенсивності люмінесцентного випромінення, що з'являється в результаті взаємодії декількох реагентів, та відбувається на поверхні високочутливого електрода. Як джерело люмінесценції використовувались солі рутенія-трис, що є стійкими сполуками і розчиняються в воді. Приєднання рутенієвого комплексу до моноклонального гібридомного людсько-мишиного антитіла з утворенням стійкого комплексу і подальшим видаленням залишку люмінофора дає можливість за інтенсивністю одержаної хемілюмінесценції, збудженої на платиновому електроді, оцінити кількість досліджуваної речовини.

Визначення рівня гормону відбувається в декілька етапів. Спочатку досліджувана проба та специфічне антитіло, помічене рутенієвим комплексом, вноситься в реакційну пробірку. Після додавання до одержаного комплексу біотину і покритих авідином парамагнітних частин, все ще вільних від зв'язків, вільні від зв'язків місця промаркованого антитіла стають занятыми формацією, що складається з комплексу антитіло-гаптен. Весь комплекс прив'язаний до мікрочастинки через взаємодію біотина та стрептавідина. Після другої інкубації реакційна суміш, що містить імунні комплекси, переноситься в вимірювальну комірку. Імунні комплекси з допомогою магніта осаджуються на робочому електроді, а залишки незв'язаного реактива змиваються за допомогою спеціального розчину. Інтенсивність одержаного випромінення обернено пропорційна кількості антигена в пробі пацієнта.

Оцінка і обчислення концентрації досліджуваної речовини в крові пацієнта виконувалась по установленій калібровочній кривій, котра, в свою чергу, будувалась з використанням стандартів з відомою концентрацією антигена.

Інсулінрезистентність визначали за умови наявності індексу НОМА більше 2,77. Індекс НОМА вчисляли за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл)/22,5.

CRP – маркер гострої фази запалення. Його концентрація підвищується при гострому бактеріальному запаленні, некрозі тканин, травмі. Синтез CRP відбувається в печінці, головним індуктором його синтезу є інтерлейкін-6. Інші прозапальні цитокіни (IL-1, ФНП- α) приймають опосередковану участь в регуляції його синтезу. При запаленні рівень CRP значно підвищується.

Показано, що рівень CRP, що перевищує 3 мг/л, є прогностично несприятливим відносно ризику розвитку судинних ускладнень різного роду як у здорових, так і у хворих з серцево-судинними захворюваннями. Проспективні дослідження показали, що базовий рівень CRP має важливе прогностичне значення і тісно пов'язаний з ризиком розвитку ускладнень атеросклерозу (судинних катастроф та органної недостатності)[212]. Не дивлячись на доказаний взаємозв'язок між рівнем CRP та розвитком різноманітних судинних катастроф і органної недостатності, досі неясно, є CRP учасником патологічного процесу, чи лише його “свідком”. Можливими шляхами впливу CRP на процес атерогенезу є, з однієї сторони, вплив на стінку судини, а саме збільшення вмісту цитокінів та молекул адгезії в судинні стінці, активація проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, а також активація адгезії макрофагів, інфільтрація ними судинної стінки, активація перекисного окислення ліпідів та активності MMP.

Лептин - один з адіпокінів (речовин, що виділяються жировою тканиною, і впливають на обмін енергії в організмі). Лептин забезпечує взаємозв'язок між жировою тканиною та центрами голоду та насичення в гіпоталамусі, тобто фізіологічна роль лептину полягає в підтриманні зворотного зв'язку між ЦНС та станом енергетичних запасів в організмі. У жінок, в зв'язку з більшою масою жирової тканини, рівень лептину вищий на 40-50% в порівнянні з чоловіками. Лептин попереджує розвиток ожиріння при надмірному надходженні їжі в організм. При нестачі енергії в організмі або недостатньому її надходженні рівень лептину знижується, активізується система підвищення апетиту і енергетичний баланс відновлюється.

Лептинрезистентність і гіперлептинемія є однією з ланок накопичення надмірної маси тіла [35].

На β -клітинах підшлункової залози є рецептори для лептину. Припускають, що в існує взаємозв'язок між секрецією інсуліну та лептину. У здорової людини при збільшенні концентрації інсуліну через деякий час збільшується секреція лептину. Останній за принципом зворотного зв'язку гальмує секрецію інсуліну, знижує апетит і таким чином гальмує накопичення жиру. Існує позитивна кореляція між рівнем лептину, інсулінрезистентністю та гіперінсулінемією [148].

ТТГ – модулятор активності щитоподібної залози і, опосередковано, трофіки, зокрема, компонентів сполучної тканини. Зниження рівня ТТГ асоційоване з погіршенням трофіки та ураженням хряща опорних суглобів (зокрема, колінних)[213].

ІЛ-1 - група прозапальних цитокінів, що синтезуються імункомпетентними клітинами в декількох ізоформах – ІЛ-1 α та - β . Перший – переважно форма, що знаходиться в тканинах, другий – в системному кровоплинні. Показано участь ІЛ-1 в прогресуванні ураження суглобового хряща при ОА та ревматоїдному артриті, активації NO та матриксних металопротеїназ, що сприяють дегградації суглобового хряща у хворих на ОА та РА [97, 101, 102, 103].

АДМА – маркер ендотеліальної дисфункції та предиктор судинних катастроф. Його патогенетична роль полягає в інігіції активності ендотеліальної NO – синтази, що відіграє важливу роль у забезпеченні функції ендотелію. Слід відмітити, що АДМА, на відміну від симетричного диметиларгініну, не утворюється з аргініну, а є лише продуктом дегградації великих молекул білка, зокрема, колагену, тому підвищення його рівня може бути свідченням прискорення дегградації білків сполучної тканини [214].

2.2.3 Імунологічне дослідження

Антинуклеарні антитіла (АНА) – гетерогенна група аутоантитіл, що реагують з різними компонентами ядра. Для виявлення АНА первинним скринінговим методом та “золотим стандартом” є метод непрямой імунофлюоресценції з застосуванням в якості субстратів криостатних зрізів мишачої або крисячої печінки (нирок) або клітин лінії Нер-2 (епітеліальні клітини рака гортані людини). Перевагою методу непрямой імунофлюоресценції перед іншими методами є виявлення всіх антигенів (таких, що екстрагуються та неекстрагуємих), тому що при екстракції деякі водонерозчинні антигени втрачаються. В низьких титрах (1:40) АНА виявляються у 25-30% осіб без клінічних ознак аутоімунної патології. Частота виявлення АНА збільшується з віком, особливо у жінок .

Принцип методу: специфічні антигени виявляють за допомогою антитіл, мічених флюорохромом. При застосуванні методу непрямой імунофлюоресценції на першому етапі криостатний зріз тканини обробляють специфічною нефлюоресціуючою досліджуваною сироваткою, а наступним етапом є обробка люмінесцуючою сироваткою. Утворений фіксований комплекс антиген-антитіло-антитіло-люмінофор (сендвіч-метод) детектують в люмінесцентному мікроскопі. Для виявлення АНА застосовували шар клітин Нер-2, криостатні зрізи тканин нирок та шлунку щурів, для виявлення антимітохондріальних антитіл – зрізи печінки приматів, для виявлення антиендотеліальних антитіл – клітини пуповинної крові людини (HUVEC)[215].

Вивчали стан гуморального та клітинного імунітету у обстежених хворих. Стан клітинного імунітету характеризує вміст та функціональна активність Т-лімфоцитів та їх регуляторних субпопуляцій . Вміст В-лімфоцитів та імуноглобулінів класів А, М та G , циркулюючих імунних комплексів (ЦК) характеризує гуморальну ланку імунітету.

Вміст Т-лімфоцитів, їх регуляторних субпопуляцій та В-лімфоцитів виконували з застосуванням еритроцитарних діагностикумів для виявлення субпопуляцій лімфоцитів людини.

Принцип методу

Принцип методу оснований на визначенні субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4, CD8 (регуляторні субпопуляції Т-лімфоцитів), CD22 (В-лімфоцити).

Облік результатів дослідження проводили у світловому мікроскопі з імерсійною системою.

Одержання лейкосуспензії. Кров брали з вени в пробірку з гепарином (концентрація гепарина 200-250 Од/мл) в кількості 3 мл. Мононуклеарну завись (лімфоцити) одержували на градієнті густини $d = 1,077$. Відмити клітини 2-3 рази фізіологічним розчином або фосфатним буфером рН 7,2-7,4. Бажана концентрація клітин у зависі 2×10^6 /мл (20 клітин у великому квадраті камери Горяєва).

Підготовка діагностикума. Погойдуванням флакона осад еритроцитів ресуспендують без піноутворення. Набирають шприцем кількість, необхідну для роботи (на одну пробу 0,05мл) та переносять у стерильні пробірки.

Проведення дослідження: 1. У пробірки вносять 0,05 мл (50 мкл) CD-діагностикума і додають 0,05 мл лімфозависі.

2. Інкубують суміші 40 хв при 37°C.

3. Центрифугують при 1000 об/хв протягом 5 хвилин.

4. Залишають на 1 годину у холодильнику при +4°C.

5. Відбирають надосадову рідину.

6. Додають до осаду 0,05 мл 0,12% розчину глютарового альдегіду й обережно ресуспензують (без утворення піни!). Витримують 5-7 хвилин, знов обережно ресуспензують.

7. Роблять мазок приблизно на 1 см² площі знежиреного предметного скла.

8. Висушують, фіксують спиртом і окрашують фарбою по Романовського.

9. За допомогою світлового мікроскопу з імерційною системою підраховують відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів, зв'язавших не менш 3-х еритроцитів із CD-діагностикумами на 200 клітин. Можливо підраховувати розеткообразуючі лімфоцити в нативному препараті в камері Горяєва.

Оцінка результатів дослідження

1. Відсоток Т-лімфоцитів дорівнює відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів із CD3-діагностикумом.

Норма дорослих 50-80% (середнє 60±5%); у дітей – 47-76% (середнє 55±4,8%).

Абсолютна кількість у 1 мкл крові = А х У х С : 10 000,

де: А – кількість лейкоцитів у 1 мкл крові,

У – відсоток лімфоцитів у формулі крові,

С – відсоток розеткоутворюючих Т-лімфоцитів.

2. Відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів із CD4-діагностикумом.

Норма 33-46% (середнє 40±3,0%).

3. Відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів із CD8-діагностикумом.

Норма 17-30% (середнє 22±1%).

4. Відсоток В-лімфоцитів дорівнює відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів із CD22-діагностикумом. Абсолютну кількість В-лімфоцитів визначають також як і Т-лімфоцитів.

Норма 17-31% (середнє 23±3,6%).

1. Відсоток натуральних кілерів дорівнює відсотку лімфоцитів, що утворюють розетки із CD16-діагностикумом.

Норма 12-23% (середнє $16 \pm 4,5\%$).

Вміст Ig A, M та G визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні. Принцип методу полягає в тому, що антиген, внесений в лунку агарового шару, що містить специфічне антитіло, утворює кільце преципітації, діаметр якого пропорційний вмісту антигену у досліджуваному розчині.

Техніка виконання: на поверхні знежиреного скла створювали шар агарового гелю, що містить антисироватку. В лунки, проштамповані в гелі, додавали досліджувану сироватку. Молекули антигена (досліджуваного Ig) дифундують в гель до тих пір, поки не вичерпається розчин антигена. Для побудови калібровочної кривої частину лунок заповняли стандартною сироваткою нерозведеною та в розведеннях 1:2, 1:4 та 1:8. Пластини інкубували 24 години для визначення вмісту Ig A, та 48 годин для визначення вмісту Ig M та G. Оцінку результатів проводили за допомогою калібровочного графіку. Діаметри кілець преципітації відповідних лунок зі стандартними розчинами наносили напроти даних про концентрацію стандартних сироваток. По одержаних точках будували пряму. Концентрацію, що відповідала дослідним зразкам, визначали за допомогою калібровочної кривої [216].

2.3 Інструментальне дослідження

Інструментальне дослідження включало: ЕКГ, ЕхоКГ, визначення товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ультразвукове дослідження колінних суглобів, рентгенологічне дослідження колінних суглобів в прямій та бічній проекціях.

2.3.1 Інструментальне дослідження серцево-судинної системи.

ЕКГ проводили в 12 відведеннях за загальноприйнятою методикою. Аналізували одержані ЕКГ з визначенням частоти та риму серцевих скорочень, визначення водія ритму, правильності ритму, наявності порушень

(надшлуночкові та шлуночкові екстрасистоли, пароксизми тахікардій), наявності порушень провідності, ознак гіпертрофії передсердь та шлуночків і порушень реполяризації.

ЕхоКГ проводили в двохвимірному та доплерівському режимах за допомогою апарату Dornier 14800 фірми Siemens. Визначали товщину стінок лівого та правого шлуночків, розміри порожнин лівого та правого передсердь, шлуночків, кінетику стінок, розмір аорти, градієнти тиску на клапанах, тиск в легеневій артерії, наявність та інтенсивність зворотного току крові на клапанах.

Визначення ТКІМ проводили за допомогою ехолокації високого розрішення. ТКІМ є показником стану всієї сполучної тканини, а не лише судинної стінки, цим може бути пояснена асоціація збільшення ТКІМ з прогресуванням ураження опорних суглобів зі збільшенням необхідності в протезуванні опорних суглобів у осіб похилого віку [97, 103].

Пацієнтам, яким планувались фізичні вправи високої інтенсивності, проводили велоергометрію за ступінчатою методикою. ЕКГ у 12 відведеннях реєстрували на початку дослідження, після закінчення кожного ступеня, через 3, 5 та 10 хв після закінчення велоергометрії. Початкове навантаження становило 25Вт, кожний наступний крок перевищував попередній на 25 Вт, тривалість кожного ступеня 3 хв. Припиняли велоергометрію за досягнення граничного розрахункового навантаження, розрахункової частоти серцевих скорочень, патологічної реакції АТ.

2.3.2 Інструментальне дослідження суглобів

2.3.2.1 Рентгенологічне дослідження колінних суглобів

Не дивлячись на бурхливий розвиток в останній час таких методів дослідження, як ультразвукове дослідження суглобів, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, найбільш поширеним, вивченим, доступним методом діагностики та контролю довготривалої ефективності лікування є рентгенографія суглобів.

Рентгенологічна діагностика ОА заснована на виявленні звуження суглобової щілини, наявності субхондрального остеосклерозу, остеофітів, причому основне значення має ступінь звуження рентгенівської суглобової щілини (РСЩ), що свідчить про ступінь ураження суглобового хряща.

РСЩ утворюється за рахунок того, що між поверхнями кісток, що утворюють суглоб, є прошарок суглобового хряща та синовіальної рідини, що не дають тіні на рентгенограмі. Сумарна товщина суглобового хряща визначається як ширина РСЩ між суглобовими поверхнями епіфізів кісток. Ширина РСЩ до теперешнього часу є основним показником в діагностиці ОА, а стандартна рентгенографія суглобів в двох проекціях рекомендована всіма міжнародними товариствами як метод вибору при оцінці динаміки зміни суглобового хряща при випробуванні лікувальних засобів [24, 25, 54, 152]. Звуження РСЩ відповідає зменшенню висоти суглобового хряща, а розвиток остеофітів та субхондральний остеосклероз більшість дослідників розглядає як компенсаторну реакцію прилеглих тканин на перерозподіл механічного навантаження, зумовленого патологічним ремоделюванням суглобового хряща. Такий погляд на рентгенологічні феномени при дослідженні суглобів важливий не лише для діагностики, а й для оцінки прогресування ураження суглобів і, відповідно, ефективності лікувальних заходів, що проводяться.

Звуження РСЩ – найважливіша ознака ураження суглобового хряща. Вона прямо корелює з цитологічними змінами в суглобовому хрящі. РСЩ має неоднакову ширину в різних частинах суглоба, тому її необхідно вимірювати в найвужчому місці. Вважається, що саме в цьому місці суглобовий хрящ витримує максимальне механічне навантаження (в колінному суглобі це найчастіше – медіальні відділи).

Субхондральний остеосклероз – ущільнення кісткової тканини, розташованої безпосередньо під суглобовим хрящем. Вважається, що цей рентгенологічний феномен – наслідок тертя нерівних суглобових кісткових поверхонь, оголених в результаті ураження суглобового хряща, одна об одну.

Остеофіти – обмежені патологічні кісткові вирости різної форми і розмірів, що виникають при продуктивному запаленні надкостниці на краях суглобових поверхонь. Спочатку вони мають вигляд невеликих загострень або кісткових розростань величиною 1-2 мм на краях суглобових поверхонь та в місцях прикріплення зв'язок (в колінних суглобах – по краях міжмищелкових горбиків великогомілкових кісток, в місцях прикріплення хрестовидних зв'язок). З прогресуванням ОА та наростанням ураження суглобового хряща кількість та розміри остеофітів збільшуються, набирають різноманітної форми. Вважається, що поява та прогресування остеофітів має не лише патологічну складову – кальцифікація уражених фрагментів м'яких тканин, а й компенсаторну – наявні остеофіти зменшують навантаження на уражений суглобовий хрящ, оголену в результаті захворювання субхондральну кістку та забезпечують більш сприятливий перерозподіл навантаження на уражені структури суглоба. Зміна кількості остеофітів та їх розмірів є чутливим індикатором прогресування ОА та засобом контролю ефективності лікування.

Ураження колінних суглобів має певну складність для діагностики як в силу складності структури суглоба (він складається з пателлофemorального, латерального та медіального тібіофemorальних суглобів), так і в силу наявності ураження м'яких тканин (меніски, зв'язки), зміни яких при рентгенографії можна оцінити лише опосередковано [19, 29].

Рентгенологічне дослідження колінних суглобів проводили в прямій та бічній проекціях.

Рентгенограма в прямій проекції дозволяла оцінити стан латерального та медіального тібіофemorальних суглобів. Рентгенограма в бічній проекції дозволила оцінити стан пателлофemorального суглоба, а також суглобових поверхонь стегнової кістки.

Стадії ОА (за Kellgren J.H і Lawrence J.S.). Система оцінки вдосконалена M.Lequesne і заснована на оцінці ступеня вираженості ознак

ОА, а саме звуження РСЦ, субхондрального остеосклерозу та наявності і величини крайових кісткових розростань:

- 0- відсутність рентгенологічних ознак;
- I - сумнівна;
- II – мінімальна;
- III – середня;
- IV – виражена.

Ранні рентгенологічні ознаки, що відповідають I-II стадіям ОА по Kellgren J.H і Lawrence J.S.:

- витягування і загострення країв міжмищелкового підвищення великогомілкової кістки (в місці прикріплення хрестовидної зв'язки);
- невелике звуження РСЦ (частіше в медіальному відділі суглоба);
- загострення країв суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кістки (частіше в медіальних відділах суглоба, що пов'язано з більшим навантаженням цього суглоба.

Рентгенологічні ознаки прогресування ОА колінних суглобів, що відповідають III - IV стадіям ОА по Kellgren J.H і Lawrence J.S.:

- збільшення звуження РСЦ;
- розвиток субхондрального остеосклерозу в самій навантаженій частині суглоба;
- поява множинних остеофітів на бічних, задніх та передніх краях суглобових поверхонь;
- субхондральні кісти (рідко);
- вторинний синовіт з розвитком субпателлярної або підколінної кісти Бейкера;
- сплюснення та нерівність суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кістки, втрата їх анатомо-функціональної диференціації;
- багатогранна неправильної форми сесамовидна кістка (flabella);
- наявність кальцинованих хондром (рідко);

- розвиток асептичних некрозів мищелків кісток (рідко).

Досить часто ОА колінного суглоба проявляється в вигляді артрозу пателлофеморального відділу колінного суглоба. ОА цієї частини колінного суглоба зустрічається досить часто, але не завжди діагностується в зв'язку з тим, що недостатньо використовуються та аналізуються бічні та аксіальні рентгенологічні проекції [19].

До рентгенологічних ознак ОА пателлофеморального суглоба належать:

- звуження РСЩ між надколінником та стегною кісткою;
- остеофіти на надколіннику та задніх мищелках стегнової кістки;
- субхондральний остеосклероз надколінника;
- одиничні субхондральні кісти зі склеротичним ободком.

При оцінці рентгенограм колінних суглобів важливу роль відігравала оцінка основної ознаки ОА – звуження РСЩ. Але необхідно ураховувати наявність і вираженість й інших ознак, а саме субхондрального остеосклерозу, остеофітів, субхондральних кіст [217].

Негативною рентгенологічною динамікою вважали: зменшення висоти суглобової щілини, розвиток нових та збільшення старих остеофітів, появу субхондральних кіст.

2.3.2.2 Ультразвукове дослідження колінних суглобів

Безсумнівним достоїнством УЗД суглобів є можливість вивчення дрібних деталей структури та функції суглобово-зв'язкового апарату, виявлення запальних змін в суглобах. Цей метод дозволяє докладно вивчити за необхідності стан тканин в багатьох проекціях, не збільшуючи суттєво променеве навантаження на пацієнта та вартість дослідження. Однак з цією перевагою пов'язаний і основний недолік УЗД – суб'єктивність. Утруднена при УЗД і оцінка структури кісткової тканини [218, 219].

Ультразвукове дослідження суглобів проводили на апараті Acuson фірми GE з використанням датчика з частотою 7 МГц. Дослідження

проводили з наступних позицій: супрапателлярна поздовжня і поперечна, інфрапателлярна поздовжня і поперечна, підколінна поздовжня та поперечна, бічна латеральна та бічна медіальна.

При дослідженні з супрапателлярної поздовжньої позиції візуалізували сухожилля чотиригладкого м'яза стегна, верхній полюс надколінника, супрапателлярну сумку. При поперечному положенні датчика візуалізували пателлофеморальний суглоб, стан гіалінового хряща.

При дослідженні з інфрапателлярної поздовжньої позиції досліджували власну зв'язку надколінника, піднадколінникове жирове тіло, піднадколінникову синовіальну складку, передню хрестовидну зв'язку. Поперечне положення датчика дозволяло візуалізувати суглобовий хрящ латерального та медіального мищелків стегнової кістки.

Дослідження з латеральної та медіальної бічних позицій дозволяло вивчити внутрішню та зовнішню коллатеральні зв'язки, крайові кісткові розростання стегнової та великогомілкової кістки, наявність чи відсутність випоту.

За наявності ОА коліного суглоба у хворих спостерігались звуження суглобової щілини за рахунок зниження висоти суглобового хряща (при поперечній позиції датчика), кісткові розростання – остеофіти та/або дефекти суглобових поверхонь кісток, зміни синовіальної мембрани, наявність випоту у суглобах, зміни параартикулярних м'яких тканин (в усіх позиціях). Зміни поверхні кортикального шару суглобових поверхонь реєструється вже на початкових стадіях захворювання (I стадія за Kellgren J.H і Lawrence J.S.) і досягають максимальної вираженості при III та IV стадії.

У значній кількості хворих на ОА реєструється випіт у суглобі (за даними [19, 29] у 45,2%, переважно при II та III стадіях захворювання), він локалізувався у верхньому завороті (у 32,3% хворих), латеральній частині суглобової щілини (у 17,7% хворих) та в задньому завороті (в 3,2% хворих). За наявності клінічної симптоматики тривалістю до 1 міс випіт має однорідну

анехогенну структуру, а за умови тривалого протікання процесу – негетерогенну, з наявністю включень різного розміру і ехоцильності. За наявності синовіту спостерігається потовщення синовіальної оболонки, причому у деяких – нерівномірне. Тривалість захворювання за наявності потовщення синовіальної оболонки більша, ніж за відсутності синовіту, причому за наявності нерівномірного потовщення синовіальної оболонки – достовірно більша ($7,1 \pm 1,9$ проти $6,7 \pm 2,4$ року, $p < 0,05$). Таким чином, особливості ультразвукової картини відображають деякі аспекти інтенсивності та тривалості запального процесу при ОА [29].

Слід відмітити, що є категорія пацієнтів з ОА, у яких стан суглобового хряща та білясуглобових тканин залишається незмінним на протязі тривалого часу, не спостерігається прогресування рентгенологічних ознак ураження суглоба. А у певній категорії пацієнтів спостерігається синовіт більшого чи меншого ступеня вираженості на протязі тривалого часу (декілька місяців або навіть років). У таких пацієнтів спостерігається потовщення синовіальної оболонки, у деяких – нерівномірне і виражена негативна динаміка на протязі короткого часу – декількох років [219, 220]. Ці пацієнти, можливо, є кандидатами на проведення більш агресивного лікування – антагоністами рецепторів ІЛ-1, як і хворі з ерозивною формою ОА суглобів кистей, у яких отримані добрі результати при лікуванні препаратом анакінра (як і у хворих на ревматоїдний артрит), в той час, як у хворих на гонартроз безперечно позитивних результатів не одержано [221].

Таким чином, ультразвукове дослідження суглобів дає можливість виявити структурні ознаки запалення, ураження суглобового хряща та зміни структури субхондральної кістки, наявність остеофітів, оцінити наявність динаміки стану суглобового хряща, синовіальної оболонки та зв'язкового апарату [29, 219, 220].

Поєднання рентгенологічного та УЗД колінних суглобів дозволяє одержати максимально повну і об'єктивну інформацію про стан кісткової та оточуючих її м'яких тканин у хворих на ОА.

2.4 Критерії включення та виключення

Діагноз ОА ставили за критеріями Беневоленської Л.І. та співавт. [цит по 19]. Клінічні критерії включали:

1. Біль в суглобах, що виникає в кінці дня та/або в першій половині ночі.
 2. Біль в суглобах, що виникає після механічного навантаження та зменшується в спокої.
 3. Деформація суглобів за рахунок кісткових розростань (включаючи вузлики Гебердена та Бушара).
- (Перші дві позиції обов'язкові).

Рентгенологічну стадію визначали за допомогою критеріїв Kellgren J.H і Lawrence J.S.

Наявність МС виявляли за допомогою критеріїв АТР ІІІ (2002 р.). Критеріями наявності МС були наявність будь-яких трьох ознак : абдомінального ожиріння ($OT \geq 102$ см для чоловіків та ≥ 88 см для жінок), артеріальної гіпертензії ($AT \geq 130/85$ мм рт.ст.), інсулінрезистентності (глікемія натще $\geq 6,1$ ммоль/л), гіпертригліцеридемії ($ТГ \geq 1,79$ ммоль/л), зниження рівня ХС ЛПВЩ (рівень ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л для чоловіків та $< 1,3$ ммоль/л для жінок). Надмірна маса тіла характеризувалась індексом маси тіла (ІМТ) 25-29, ожиріння – ІМТ більше 30.

Критерії включення: наявність ОА колінних суглобів за клінічними та/або рентгенологічними ознаками, повного або неповного МС за критеріями АТР ІІІ.

Критерії виключення: наявність серцево-судинної катастрофи менш ніж за рік до початку дослідження, злякисні новоутворення будь-якої локалізації, важка серцева, ниркова та печінкова недостатність, глікемія натще > 7 ммоль/л, неконтрольована АГ, відмова пацієнта від участі у дослідженні, внутрісуглобове введення глюкокортикоїдів менше, ніж за 6 міс до початку дослідження.

2.5 Методи обробки одержаних результатів

Обробку результатів проводили за допомогою пакету аналізів в системі Microsoft Excel. Достовірність відмінності одержаних параметричних даних досліджували за допомогою двустороннього t критерія Стьюдента з обчисленням M та похибки середнього m .

Для непараметричних критеріїв застосовували критерій кутового перетворення Фішера. [222].

2.6 Методи лікування

2.6.1 Інформація щодо модифікації способу життя.

На початку дослідження з кожним хворим було проведено бесіду про необхідність та характер модифікації способу життя, метою якого було зниження маси тіла та підвищення фізичної активності, акцентувалась увага на регулярності та інтенсивності фізичних тренувань (при можливості мінімум 35-40% максимального поглинання кисню для відповідної вікової групи). Наголошувалось на важливості обмеження калорійності раціону харчування, особливо рафінованих вуглеводів, жирів, харчових добавок, газованих напоїв.

2.6.2 Медикаментозне лікування.

Всі хворі одержували медикаментозну терапію згідно з вітчизняними та міжнародними рекомендаціями (антигіпертензивну, гіполіпідемічну, за необхідності знеболюючі та нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори) [148, 149, 206, 207, 223, 224]. Антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія призначалась згідно клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2003 та 2007рр. та наказів МОЗ

України “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”, Наказ МОЗ України № 436 від 7.03.2006 р. та “Про затвердження та впровадження медико-технологічної документації зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії”, Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Призначали інгібітор АПФ еналаприл у дозі 10-20 мг/добу у 2 прийоми з огляду на його сприятливий вплив на перебіг АГ та органопротективний ефект. За наявності дисліпідемії призначавсь аторвастатин у дозі 10 мг з наступним контролем рівня ліпідів, а також рівня печінкових ферментів та креатиніну.

За наявності больового синдрому застосовували НПЗП. НПЗП (диклофенак) застосовувався за наявності больового синдрому в дозах (25-50 - 75 мг в 1-й, 2-й, 3-й та 4-й групах відповідно), рекомендувались препарати, що модифікують хворобу (хондроїтин сульфат в дозі 1000 мг/добу та глюкозаміну гідрохлорид в дозі 1500 мг/добу). 209 хворих одержували симптоммодифікуючі препарати тривалої дії – глюкозамін та хондроїтин сульфат – терафлекс по 1 капсулі 2 рази на день (76 (40%) хворих 1-ї групи, 77(41,7%) хворих 2-ї, 47 (40,5%) хворих 3-ї та 9(27,3%) хворих 4-ї групи).

За характером лікування хворі розподілились наступним чином (таблиця 2.3). На амбулаторному етапі фізичними вправами займались хворі з груп КМТ+ДДТ для однорідності вихідної групи і можливості порівняння. Вправи у вигляді ДЛХ (підгрупа А) одержували 110 хворих (60 з 1-ї та 50 з 2-ї групи), вправи без осьового навантаження на суглоби (підгрупа В) (по 20 з 1-ї та 2-ї груп, 21 – з 3-ї і 18 з 4-ї групи). Вправи у воді (підгрупа С) виконували 30 хворих (по 10 з 1-ї, 2-ї та 3-ї груп).

Розподіл хворих за характером лікування

Характер лікування	Групи											
	1-а (n=190)				2-а (n=184)				3-я (n=116)			4-а (n=33)
Медикаментозна (n=95)	30				30				20			15
КМТ(n=45)	15				15				15			
АМТ (n=45)	15				15				15			
ДДТ(n=45)	15				15				15			
КМТ+АМТ(n=45)	15				15				15			
КМТ+ДДТ (n=248)	100				94				36			18
	A (n=60)	B (n=20)	C (n=10)	D(n=10)	A (n=50)	B (n=20)	C (n=10)	D(n=14)	B (n=21)	C (n=10)	D(n=5)	

Допомога надавалась згідно міжнародних (EULAR, OARSI) та національних клінічних рекомендацій, нормативних документів (Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Клінічний протокол надання допомоги хворим з остеоартрозом).

2.6.3 Немедикаментозна методи лікування

Застосовувались преформовані фізичні фактори: кріомагнітотерапія (КМТ) на колінні суглоби, диадинамотерапія на передню та бічну черевну стінку (ДДТ), ампліпульстерапія на передню та бічну черевну стінку (АМТ) та фізичні вправи (ФВ) (дозована лікувальна ходьба (ДЛХ), циклічні вправи без осьового навантаження на суглоби, вправи у воді).

Процедури КМТ проводили наступним чином: на ділянку ураженого суглоба накладали заморожену при $-12 -15^{\circ} \text{C}$ фланелеву прокладку площею $10 \times 10 \text{ см}$ з наступним впливом змінним магнітним полем від апарату “Полюс-1”, магнітна індукція становила 27-35 мТл, тривалість процедури 10-12 хв, щоденно, 10-12 процедур на курс.

Процедури ДДТ на передню і бічну черевну стінки проводились за допомогою 6-8 електродів, розташованих на серединно області живота та поясниці, з режимом роботи: двухпівперіодний хвильовий – 5 хв, короткий період – 15 хв, двухпівперіодний хвильовий – 5 хв, щоденно, 10- 12 процедур на курс; при цьому при кожній наступній процедурі електроди зміщали в горизонтальному напрямі на 5-6 см, щоденно [225].

Процедури АМТ на передню і бічну черевну стінки проводили наступним чином: на передню і бічну черевну стінку накладалися 6-8 електродів, вплив 4 родом роботи випрямленим струмом, частотою 50 Гц, 50% модуляцією експозицією 20-25 хв, щоденно, 10-12 процедур на курс. При кожній наступній процедурі електроди зміщували в горизонтальному напрямі на 5-6 см [226].

Після закінчення курсу комплексної терапії з застосуванням преформованих фізичних факторів пацієнти проводили фізичні тренування у вигляді дозованої ходьби на протязі 45-50 хв 3 рази на тиждень на протязі мінімум 3 місяців (підгрупи А), вправ без осьового навантаження на суглоби (підгрупи В), вправ у воді (підгрупи С). Підгрупи D одержували лише медикаментозну терапію.

Інтенсивність навантаження оцінювали за частотою пульсу у конкретного хворого [227]. Обчислювали рівень ЧСС, що характеризував максимальне поглинання кисню (МПК) для даного віку за формулою $ЧСС_{\text{мпк}} = 220 - \text{вік}$. Розраховували інтенсивність фізичного навантаження (ІФН) за формулою $ІФН = (\text{досягнута } ЧСС \times 100) : (220 - \text{вік}) \%$. Інтенсивним вважалось навантаження на рівні 60-75% МПК, низькоінтенсивним – 40-50% МПК.

ДЛХ проводилась на протязі мінімум 35-40 хв 3 рази на тиждень, зі швидкістю, що дозволяла досягнути цільового рівня ЧСС: низькоінтенсивна – 40-50% МПК, інтенсивна – 60-75% МПК, інтенсивність навантаження пацієнт обирав сам. Для інтенсивної ДЛХ швидкість становила 100-120 кроків за хвилину, для неінтенсивної - 50 – 60 кроків за хвилину.

Вправи без осьового навантаження на суглоби проводились в 2-х варіантах – вправи на велотренажері та комплекс лікувальної гімнастики, представлений Харківським НДІ патології хребта і суглобів [228]. Вправи на велотренажері виконували 30-40 хв 3 рази на тиждень, частота обертів 60-65 за хвилину, інтенсивність навантаження 25 – 50 Вт. Вправи без осьового навантаження на суглоби у вигляді наступних вправ:

1. Вихідне положення: лежачи на животі, повільно згинати і розгинати ноги в колінах.
2. Вихідне положення: лежачи на спині, ноги зігнуті в колінах. Опускати зігнуті ноги на підлогу спочатку вправо, повернути у вихідне положення, опускати зігнуті ноги на підлогу вліво.
3. Вихідне положення: лежачи на спині, підняти праву ногу на 50-60 см над підлогою і повернути у вихідне положення. Те ж з лівою ногою.
4. Вихідне положення: сидючи на полу, упор руками ззаду. Розводити ноги максимально в сторони і повертати у вихідне положення.
5. Вихідне положення: лежачи на спині. Не відриваючи п'яти від підлоги, зігнути ногу в колінному суглобі, підтягнути п'ятку до сідниці і повернутись у вихідне положення. Чергувати вправу правою і лівою ногою.
6. Вихідне положення: лежачи на спині. Зігнути ногу в колінному суглобі і підтягнути її до живота. Повернутись у вихідне положення. Чергувати виконання вправи правою і лівою ногою.
7. Вихідне положення: лежачи на спині. Максимально розвести прямі ноги і знову звести.
8. Вихідне положення: лежачи на спині. Вправа «велосипед» - імітувати зігнутими ногами обертання педалей велосипеда.
9. Вихідне положення: лежачи на спині, ноги розведені так, що між ними відстань 25-30 см. Повернути стопи всередину і торкнутися великими пальцями стоп одне одного. Повернути стопи п'ятами одна до одної і торкнутися мізинцями підлоги.

Кожна вправа виконувалась 8-10 раз. Тривалість вправ 20 -25 хв щоденно.

Вправи у воді виконувались як плавання вільним стилем на протязі 60% часу знаходження у воді, виконання імітації ходьби у воді та вправ 1, 5, 6,7, 8, 9 на протязі 40% часу знаходження у воді; пацієнтів інструктували щодо необхідності повільного розгинання ніг. Тривалість 30-35 хв мінімум 2 рази на тиждень.

Повне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включало суб'єктивне та об'єктивне дослідження, лабораторне з визначенням показників ліпідограми, глюкози, інсуліну, лептину, показників імунного статусу, інструментальне дослідження, що включало рентгенологічне дослідження колінних суглобів у двох проекціях та УЗД суглобів, проводилось перед початком лікування. Після закінчення стаціонарного етапу лікування досліджували інтенсивність больового синдрому, якість життя, імунний статус, рівень лептину, ІР. Через 3 та 6 міс досліджували інтенсивність больового синдрому, якість життя, рівень запальних маркерів, лептину, ІР, показники ліпідного обміну. Через 1 та 2 роки після початку дослідження проводили вивчення больового синдрому, якості життя, лабораторне, рентгенологічне дослідження колінних суглобів у двох проекціях та УЗД суглобів з наступним порівнянням з вихідними даними. Негативною вважалась рентгенологічна динаміка, що характеризувалась наявністю хоча б одної з перелічених ознак: зменшенням висоти рентгенологічної суглобової щілини, появою нових остеофітів, кіст в субхондральній кістці. Негативною динамікою при УЗД суглобів вважалась поява потовщення синовіальної оболонки (особливо нерівномірного) за його відсутності при вихідному дослідженні, зменшення висоти суглобового хряща, зміна його структури [19, 29]. Тривалість спостереження становила 2 роки.

РОЗДІЛ 3
БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, МАРЕКЕРИ
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ, АДИПОКІНИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗИ
ТА МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.

З обстежених 523 хворих з ОА при МС було 155 чоловіків та 368 жінок, середній вік становив $56,2 \pm 0,3$ року. В залежності від рентгенологічної стадії ОА хворих поділили на чотири групи: в 1-у ввійшли 190 хворих з першою рентгенологічною стадією, в 2-гу – 184 з другою, в 3-ю – 116 з третьою, та в 4-ту – 35 з четвертою стадією хвороби.

Групу порівняння становили 73 хворих на ОА без МС, середній вік становив $59,8 \pm 1,1$ року.

Співставлення тривалості захворювання у хворих різних груп показало, що достовірно найзначнішою була тривалість захворювання у 4-й групі, достовірно меншою в 3-й, 2-й та 1-й (таблиця 3.1), (відмінність достовірна, $p < 0,05$).

Визначення рівня офісного АТ у обстежених хворих показало наявність високого нормального тиску, АГ 1-го та 2-го ступенів, причому достовірних відмінностей між групами за рівнем САТ та ДАТ не виявлено.

Аналіз даних ЕКГ показав наявність ЕКГ ознак гіпертрофії лівого шлуночка у хворих у 246 (47 %) хворих. Порушення процесу реполяризації у вигляді зменшення висоти зубця Т у грудних відведеннях спостерігались у 221 (42,2%) хворого. Аналіз даних ультразвукового дослідження показав наявність гіпертрофії міокарда у 324 (62%) хворих. Спостерігалось збільшення вмісту хворих з ознаками гіпертрофії міокарда та порушення процесу реполяризації у вигляді зменшення висоти зубця Т зі зростанням рентгенологічної стадії ОА, що може бути пов'язане з достовірним

збільшенням віку хворих досліджуваних груп, а також тривалістю та вираженістю АГ.

Гірша виявляємість гіпертрофії міокарда за даними ЕКГ в порівнянні з ультразвуковим дослідженням може бути пов'язана з суб'єктивізмом та непрямим характером оцінки маси міокарда за допомогою ЕКГ в порівнянні з ультразвуковим дослідженням серця.

Таблиця 3.1

Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	1-а група (n=190)	2-а група (n=184)	3-я група (n=116)	4-а група (n=33)
Співвідношення чоловіки/жінки	60/130	53/131	31/85	11/22
Вік, років	53,2 ± 0,4	56,3 ± 0,3*	58,8 ± 0,5*	63,3 ± 0,4* "
Тривалість ОА, років	4,2 ± 0,02	7,3 ± 0,01*	9,6 ± 0,03*	15,4 ± 0,02 *"
Ураження суглобів кистей, осіб (%)	55 (28,95%)	57(30,98%)	37 (31,35%)	10 (30,3%)
Ознаки гіпертрофії міокарду на ЕКГ (абс/%)	67 (35%)	84 (45,7%)	73 (63%)	23 (69,7%)
Зменшення висоти зубця Т(абс/%)	62 (32,6%)	79 (42%)	70 (60,3%)	22 (66,7%)
Гіпертрофія міокарду за даними ультразвукового дослідження (абс/%)	78 (41%)	125 (67,9%)	92 (79%)	29 (88%)
САТ/ДАТ, мм рт.ст.	149±1,5 / 87± 0,9	147 ± 1,5/ 86± 1,1	146±1,4/ 88± 1,0	150± 1,7/ 89± 0,9

Примітки: 1 * - достовірність відмінності між 1-ю, 2-ю, 3-ю та 4-ю групами (p<0,05);

2" – достовірність відмінності між 1-ю та 4-ю групами (p<0,05).

Обчислення серцево-судинного ризику за шкалою SCORE показало збільшення серцево-судинного ризику з віком, тобто в 1-й групі бал становив 3,5 ± 0,1 для чоловіків і 1,6 ± 0,05 для жінок (в середньому 1,72 ± 0,1), у 2-й групі 6,2 ± 0,2 та 2,4 ± 0,06 (5,12 ± 0,1), у 3-й – 12,6 ± 0,7 та 3,7 ± 0,05 (9,55 ± 0,2), у 4-й 14,7 ± 0,9 та 5,9 ± 0,09 (10,51 ± 0,3) відповідно

(достовірна різниця у чоловіків між 1-ю та 2-ю, 2-ю та 3-ю, 1-ю та 3-ю групами (кругом $p < 0,05$), у жінок – між 1-ю та 2-ю, 2-ю та 3-ю, 3-ю та 4-ю, 1-ю та 4-ю (кругом ($p < 0,05$)).

Таким чином, хворі 4-ї групи в порівнянні з хворими 1-ї групи достовірно старші. У них в порівнянні з хворими 2-ї та 3-ї груп більша тривалість захворювання. Спостерігалось одночасне ураження суглобів кистей у 173 (33%) хворих (55 з 1-ї групи, 57 - з 2-ї, 37- з 3-ї та 10 з 4-ї). Співставлення даних об'єктивного дослідження у хворих досліджуваних груп показало збільшення серцево-судинного ризику зі збільшенням рентгенологічної стадії обумовлене достовірним збільшенням віку, що є потужним фактором ризику як ОА, так і серцево-судинної патології, а також зростанням вмісту ЗХС, що також є потужним фактором серцево-судинного ризику.

Порівняння хворих на ОА за наявності та відсутності МС (таблиця 3.2) показало, що при співставній рентгенологічній стадії хворі з МС молодші, тривалість ОА у них менша, синовіт наявний у більш значного числа хворих, ніж за відсутності МС, що свідчить про негативний внесок МС у перебіг ОА.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика хворих на ОА за наявності та відсутності МС

	Співвідношення чоловіки /жінки	Вік, років	Тривалість ОА, років	Наявність синовіту
1-а група (n=190)	60/130	53,2 ± 0,4	4,2 ± 0,02	20 (10,5%)
1-аП група (n=20)	7/13	55,9 ± 0,3*	5,1 ± 0,03*	1(5%)*
2-а група (n=184)	53/131	56,3 ± 0,3	7,3 ± 0,01	41(22,3%)
2-аП група (n=20)	6/14	58,7 ± 0,5*	8,1 ± 0,05*	2 (10%)*
3-я група (n=116)	31/85	58,8 ± 0,5	9,6 ± 0,03	28 (24%)
3-яП група (n=18)	6/12	60,7 ± 0,4*	10,5 ± 0,08*	3 (16,7 %)*
4-а група (n=33)	11/22	63,3 ± 0,4	15,4 ± 0,02	11 (30%)
4-аП група (n=15)	6/9	65,5 ± 0,6*	16,4 ± 0,07*	3(20%)*

Примітка: * - достовірність відмінності між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

3.2 Характеристика больового синдрому при ОА

Больовий синдром при ОА обумовлений значною кількістю факторів і не завжди прямо корелює зі ступенем ураження хряща та субхондральної кісткової тканини. Відомо, що поширеність рентгенологічно значимого ОА перевищує кількість хворих з клінічними проявами, тобто не всі особи з наявністю ураження хряща та субхондральної кістки мають клінічно значимий больовий синдром. Поширеність ОА на секції досягає 45-50%, тобто не завжди при ураженні суглобового хряща і субхондральної кістки є клінічні прояви. Ураження суглобового хряща при ОА майже завжди носить незворотний характер, більше того, зміни в функціонуванні хондроцитів і структурі колагену та глікозаміногліканів, субхондральній кістці значно передують клінічним проявам ОА, і потрібно прикласти титанічні зусилля і пацієнту, і лікарю для того, щоб лише сповільнити прогресування. Важливим є питання про інтенсивність та характер больового синдрому при ОА.

Біль при ОА обумовлений декількома компонентами: запальні явища в суглобі та білясуглобових тканинах, випот у суглоб, ураження білясуглобових тканин, венозний застій та набряк в субхондральній кістці, мікропереломи трабекул та больові відчуття в кістці, пов'язані з деформацією кістки під тиском, оскільки значне зменшення суглобового хряща зменшує його амортизаційні властивості. Різний больовий синдром піддається лікуванню з різною інтенсивністю і потребує різних терапевтичних підходів. Больовий синдром, пов'язаний з деформацією субхондральної кістки чітко асоційований з навантаженням (якщо мова йде про опорні суглоби), однак турбує і вночі (поєднуючись при цьому з болем, пов'язаним з венозним застоєм) і надзвичайно погано піддається лікуванню, характеризується значною стійкістю.

Для ОА характеристикою ступеня ураження є не стільки інтенсивність, скільки стійкість больового синдрому і збереження його із усуненням навантаження. Цей больовий синдром надзвичайно погіршує якість життя і зменшує його тривалість, оскільки повна його ліквідація може бути пов'язана лише з протезуванням суглоба.

Больовий синдром на ранніх стадіях ОА пов'язаний в основному з запальними явищами в суглобі та з ураженням білясуглобових тканин. Такий біль добре купується НПЗП, однак наявність запального процесу та ураження м'язів потребує тривалої терапії.

Важливим завданням сучасної терапії (згідно рекомендацій EULAR 2003 р. та OARSI [24, 25]) є пошук факторів, що сприяють прогресуванню ураження суглобового хряща при ОА та вивчення можливостей їх модифікації.

Вивчення особливостей больового синдрому у хворих на ОА різних рентгенологічних стадій показало, що сумарна інтенсивність больового синдрому при ОА колінних суглобів зростає зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання (табл. 3.3). Прогресивно збільшується також альгофункціональний індекс Лекена та інтегральний показник якості життя - індекс EuroQol-5D, причому при зростанні рентгенологічної стадії спостерігається збільшення інтенсивності болю і погіршення якості життя, достовірно в 4-й групі в порівнянні з 1-ю, 2-ю та 3-ю за всіма вивченими параметрами (біль за ВАШ, альгофункціональний індекс Лекена та індекс якості життя EuroQol-5D). Вивчення складових індексу EuroQol-5D показує, що зі зростанням ступеня ураження суглоба прогресивно погіршується якість життя за всіма позиціями: ходьба, самообслуговування, повсякденна активність, біль/дискомфорт та занепокоєння/депресія, тобто больовий синдром впливає на всі сторони життя особистості, а не лише на рухливість. Слід відмітити відсутність достовірної різниці в 1-й та 2-й групах в показниках повсякденна активність та занепокоєння/депресія. Вищесказане свідчить про збільшення інтенсивності болю, погіршення можливостей для

самообслуговування та соціальної адаптації, тобто якості життя у хворих на ОА колінних суглобів зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання.

Таблиця 3.3

Інтенсивність больового синдрому та якість життя у хворих на ОА колінних суглобів ($M \pm m$).

Показники больового синдрому та якості життя	1-а рентгенологічна стадія (n=190)	2-га рентгенологічна стадія (n=186)	3-я рентгенологічна стадія (n=116)	4-а рентгенологічна стадія (n=34)
Інтенсивність болю за ВАШ	2,53 ± 0,3	3,75 ± 0,4*	4,92 ± 0,7***	6,13 ± 0,9”
Альгофункціональний індекс Лекена	6,2 ± 0,9	7,3 ± 0,4 *	11,3 ± 1,1***	15,6 ± 1,3”
Індекс EuroQol-5D	2,9 ± 0,05	3,5 ± 0,07*	6,1 ± 0,06**	8,1 ± 0,08”
1.Ходьба	0,6 ± 0,03	0,9 ± 0,03*	1,2 ± 0,05**	2,1 ± 0,06***”
2.Самообслуговування	0,6 ± 0,05	0,7 ± 0,05	1,1 ± 0,05**	1,5 ± 0,05***”
3.Повсякденна активність	0,6 ± 0,05	0,6 ± 0,02	1,3 ± 0,04**	1,4 ± 0,05”
4.Біль/дискомфорт	0,4 ± 0,04	0,7 ± 0,05*	1,4 ± 0,03**	1,6 ± 0,05***”
5.Занепокоєння/ депресія	0,5 ± 0,03	0,6 ± 0,06	1,1 ± 0,05**	1,5 ± 0,05***”

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) відмінності показників між 1-ю та 2-ю рентгенологічними стадіями ОА;

** - достовірність ($p < 0,05$) відмінності показників між 2-ю та 3-ю рентгенологічними стадіями ОА;

*** - достовірність ($p < 0,05$) відмінності показників між 3-ю та 4-ю рентгенологічними стадіями ОА;

“- достовірність ($p < 0,05$) відмінності показників між 1-ю та 4-ю рентгенологічними стадіями ОА.

Аналіз інтенсивності больового синдрому всередині груп показав, що в кожній групі існують певні відмінності в інтенсивності больового синдрому.

Причому показано, що інтенсивність больового синдрому є прогностичною ознакою перебігу ОА. Спочатку ця закономірність була показана для ОА кульшових суглобів: чим інтенсивніший больовий синдром в дебюті захворювання, тим швидше прогресувало ураження суглобів [92]. Для ОА колінних суглобів ця закономірність дискутувалась, однак в останній час з'явилися дослідження, що показують взаємозв'язок між інтенсивністю больового синдрому та прогресуванням ОА – чим інтенсивніший больовий синдром, тим гірший прогноз [147].

В кожній групі можна виділити хворих з різною інтенсивністю больового синдрому: неінтенсивний (до 4 балів за ВАШ), середньої інтенсивності (4-7 балів за ВАШ) та інтенсивний (більше 7 балів за ВАШ). Співставлення кількості, інтенсивності та характеру больового синдрому всередині кожної групи показало, що існують певні особливості больового синдрому. Так, в 1-й групі (таблиця 3.4) можна виділити групу хворих з больовим синдромом середньої інтенсивності, пов'язаним із запальними явищами у суглобі та наявністю синовіту (група 1.1.). Ще одна група з інтенсивним больовим синдромом (група 1.2) характеризується больовими відчуттями при пальпації кісток та білясуглобових тканин, механічним характером болю та вираженим зниженням якості життя за рахунок депресії (це виключно жінки з тривалістю менопаузи до 5-ти років). Решта хворих характеризуються мінімальною вираженістю або відсутністю запальних явищ у суглобах та больовим синдромом невеликої інтенсивності.

В 2-й групі поряд з сумарним збільшенням інтенсивності больового синдрому (таблиця 3.5) спостерігається збільшення кількості хворих із запальними явищами в суглобах. Кількість хворих з механічним характером болю більшої інтенсивності вірогідно не змінюється (22 хворих (11,8%) в порівнянні з 18 (9,47%), але навіть у групі менш вираженого болю його інтенсивність в порівнянні з 1-ю групою достовірно збільшується.

Таблиця 3.4.

Інтенсивність та характер болювого синдрому в 1-й групі (M ± m).

Показники болювого синдрому та якості життя	Хворі з синовітом (n=20) 1.1	Хворі з інтенсивним болем без синовіту (n=18) 1.2	Хворі з менш інтенсивним болем (n=152) 1.3.
Інтенсивність болю за ВАШ	4,81 ± 0,3	4,59 ± 0,4	2,01 ± 0,7*
Альгофункціональний індекс Лекена	10,9 ± 0,9	10,2 ± 1,0	5,02 ± 1,1 *
Індекс EuroQol-5D	4,95 ± 0,05	4,88 ± 0,07	2,37 ± 0,06 *
1.Ходьба	1,05 ± 0,03	1,03 ± 0,03	0,51 ± 0,05*
2.Самообслуговування	1,00 ± 0,05	1,01 ± 0,05	0,49 ± 0,05*
3.Повсякденна активність	1,15 ± 0,05	0,69 ± 0,02**	0,48 ± 0,04*
4.Біль/дискомфорт	1,05 ± 0,04	1,01 ± 0,05	0,38 ± 0,03*
5.Занепокоєння/ депресія	0,7 ± 0,03	1,15 ± 0,06**	0,51 ± 0,05*

Примітки: 1. * -достовірність відмінності між 1.2. та 1.3. групами (p < 0,05)

2. ** -достовірність відмінності між 1.1. та 1.2. групами (p < 0,05)

Таблиця 3.5

Інтенсивність та характер болювого синдрому в 2-й групі (M ± m).

Показники болювого синдрому та якості життя	Хворі з синовітом (n=41) 2.1	Хворі з інтенсивним болем без синовіту (n=22) 2.2	Хворі з менш інтенсивним болем (n=123) 2.3
Інтенсивність болю за ВАШ	6,41 ± 0,3	6,38 ± 0,4 #	2,33 ± 0,7*
Альгофункціональний індекс Лекена	14,92 ± 0,9	14,69 ± 1,0	6,4 ± 1,1 *
Індекс EuroQol-5D	6,82 ± 0,05	6,56 ± 0,07	2,59 ± 0,06*
1.Ходьба	1,43 ± 0,03	1,32 ± 0,03	0,54 ± 0,05*
2.Самообслуговування	1,29 ± 0,05	1,22 ± 0,05	0,50 ± 0,05*
3.Повсякденна активність	1,34 ± 0,05	1,30 ± 0,02	0,46 ± 0,04*
4.Біль/дискомфорт	1,39 ± 0,04	1,33 ± 0,05	0,58 ± 0,03*
5.Занепокоєння/ депресія	1,37 ± 0,03	1,39 ± 0,06	0,51 ± 0,05*

Примітка: 1. * -достовірність відмінності між 2.2. та 2.3. групами (p < 0,05)

2. # -достовірність відмінності між 2.1. та 2.2. групами (p < 0,05)

В 3-й групі спостерігається значне збільшення інтенсивності больового синдрому, його вираженості, тривалості та стійкості (таблиця 3.6.). При цьому зменшується різниця в інтенсивності болю, пов'язаного з наявністю запального процесу, та механічного болю.

В 4-й групі спостерігається інтенсивний, стійкий, тривалий біль, що пов'язаний з глибоким ураженням всіх структур суглоба. Спостерігається виражений тривалий нічний біль.

Таблиця 3.6.

Інтенсивність та характер больового синдрому в 3-й групі ($M \pm m$).

Показники больового синдрому та якості життя	Хворі за наявності синовіту (n=28) 3.1	Хворі за відсутності синовіту (n=88) 3.2	Достовірність відмінності, P
Інтенсивність болю за ВАШ	6,55 ± 0,3	4,39 ± 0,4	P<0,05
Альгофункціональний індекс Лекена	16,12 ± 0,9	11,47 ± 1,0	P<0,05
Індекс EuroQol-5D	6,75 ± 0,05	4,87 ± 0,07	P<0,05
1.Ходьба	1,38 ± 0,03	1,01 ± 0,03	P<0,05
2.Самообслуговування	1,35 ± 0,05	0,97 ± 0,05	P<0,05
3.Повсякденна активність	1,32 ± 0,05	0,99 ± 0,02	P<0,05
4.Біль/дискомфорт	1,39 ± 0,04	0,96 ± 0,05	P<0,05
5.Занепокоєння/ депресія	1,31 ± 0,03	0,94 ± 0,06	P<0,05

Із зростанням рентгенологічної стадії збільшується внесок в больовий синдром болю, пов'язаного з деформацією губчатої кістки та з венозним застоєм в ній. При 4-й рентгенологічній стадії ОА значно зростає частка болю, пов'язаного з венозним застоєм в субхондральній кістці та деформацією губчатої кісткової тканини, пов'язаної зі зменшенням товщини суглобового хряща.

Об'єктивне дослідження суглобів у хворих виявляло наявність больових точок при пальпації по ходу суглобової щілини тібіофemorального та пателлофemorального суглобів. У певної кількості хворих спостерігались клінічні ознаки синовіту (ранішня скутість тривалістю до 30 хв при суб'єктивному дослідженні, дефігурація суглоба за рахунок набряку м'яких

тканин, підвищення болючості при пальпації суглобової щілини та підвищення місцевої температури). Причому кількість хворих з ознаками синовіту була більшою в 3-й групі в порівнянні з 1-ю та 2-ю (20 (10,5%) у 1-й, 41 (17%) – у 2-й та 28 (24,1%) у 3-й, різниця між 1-ю та 3-ю групами достовірна за критерієм Фішера.

Порівняння інтенсивності больового синдрому та якості життя у хворих на ОА колінних суглобів за наявності та відсутності МС показало, що при співставимій рентгенологічній стадії ОА больовий синдром інтенсивніший, а якість життя гірша за наявності МС (таблиця 3.7). Так, інтенсивність больового синдрому за ВАШ, індекс Лекена та індекс EuroQol-5D були достовірно вищі за наявності МС.

Таблиця 3.7

Інтенсивність больового синдрому у хворих на ОА за наявності та відсутності МС ($M \pm m$).

№	Показник	Група	За наявності МС	За відсутності МС	Достовірність відмінності
1	Біль за ВАШ	1	2,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	P<0,05
		2	3,7 ± 0,4	2,6 ± 0,3	P<0,05
		3	4,9 ± 0,7	3,0 ± 0,6	P<0,05
		4	6,1 ± 0,9	4,4 ± 0,2	P<0,05
2	Індекс Лекена	1	6,2 ± 0,9	3,74 ± 0,7	P<0,05
		2	7,3 ± 1,0	4,5 ± 0,6	P<0,05
		3	11,3 ± 1,1	8,4 ± 0,9	P<0,05
		4	15,6 ± 1,3	11,9 ± 1,1	P<0,05
3	Індекс EuroQol-5D	1	2,9 ± 0,3	1,55 ± 0,2	P<0,05
		2	3,5 ± 0,3	2,6 ± 0,1	P<0,05
		3	6,1 ± 0,7	4,2 ± 0,5	P<0,05
		4	8,1 ± 0,8	5,9 ± 0,7	P<0,05

Зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА погіршується ефективність лікування больового синдрому за оцінкою хворого та лікаря (таблиця 3.8). Показник інтегральної ефективності лікування як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря прогресивно зменшується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання, причому це стосується всіх симптоммодифікуючих

препаратів. Ефективність лікування як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря достовірно гірша в 4-й групі в порівнянні з 1-ю.

Таблиця 3.8

Ефективність попереднього лікування болю при ОА колінних суглобів при МС (оцінка лікарем і пацієнтом) ($M \pm m$).

	1-а рентгено-логічна стадія	2-а рентгено-логічна стадія	3-я рентгено-логічна стадія	4-а рентгено-логічна стадія
Кількість обстежених хворих	190	186	116	33
Оцінка ефективності лікування лікарем	$2,60 \pm 0,1$	$2,51 \pm 0,3$	$2,31 \pm 0,2$	$1,74 \pm 0,25 *$
Оцінка ефективності лікування пацієнтом	$2,59 \pm 0,2$	$2,55 \pm 0,2$	$2,27 \pm 0,2$	$1,72 \pm 0,22 *$

Примітки:

0 – відсутність ефекту лікування

1 - мінімальна ефективність лікування

2 - задовільна ефективність лікування

3 - добра ефективність лікування

* - достовірність ($p < 0,05$) відмінності показника між 1-ю та 4-ю групами.

Таким чином, больовий синдром при ОА колінних суглобів має різний характер та інтенсивність в залежності від рентгенологічної стадії захворювання. Інтенсивність больового синдрому збільшується, а якість життя погіршується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання. Ефективність лікування за оцінкою як пацієнта, так і лікаря також прогресивно погіршується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання

Аналіз больового синдрому показав, що в 1-й групі найінтенсивніший компонент – запальний, він наявний у 20 хворих, у яких інтенсивність болю

становить 4,81 за ВАШ, однак є група хворих, у яких наявний досить інтенсивний больовий синдром не запального характеру (це хворі - жінки з тривалістю менопаузи до 5 років). В 2-й групі - також є група з запальним болем і болем механічного характеру. В 3-й групі достовірно збільшується вміст хворих з запальним болем, він досить інтенсивний, однак наявний і співставимий з ним за інтенсивністю біль механічного характеру, пов'язаний з деформацією суглобових поверхонь. В 4-й групі практично у всіх хворих наявний інтенсивний, виражений, тривалий больовий синдром, що достовірно не відрізняється за наявності та відсутності синвіту.

Таким чином, для хворих на ОА при МС характерна певна різноманітність інтенсивності та характеру больового синдрому на різних етапах розвитку хвороби. Зі збільшенням ступеня ураження суглоба збільшується інтенсивність больового синдрому, змінюється його характер, погіршується ефективність застосування як короткодійних, так і повільнодіючих симптоммодифікуючих препаратів.

3.2 Компоненти метаболічного синдрому у хворих на остеоартроз

Співставлення компонентів МС у хворих обстежених груп (таблиця 3.9). показало тенденцію до збільшення вираженості ожиріння (зростання ОТ та ІМТ), дисліпідемії та ІР зі зростанням рентгенологічної стадії захворювання. Достовірних відмінностей в рівнях САТ та ДАТ, глюкози не спостерігалось. Достовірності досягала відмінність в ІМТ та ОТ між 1-ю та 4-ю групами. В 4-й групі в порівнянні з 1-ю також достовірно вищі рівні ЗХ та ТГ, спостерігалась тенденція до зниження рівня ХС ЛПВЩ, але достовірності не досягала. Зі зростанням рентгенологічної стадії ОА асоційоване і збільшення ступеня ІР (достовірне підвищення рівня інсуліну та індекса НОМА в 4-й групі в порівнянні з 1-ю).

Клінічна характеристика хворих та компоненти МС ($M \pm m$).

Показник	1-а група (n=190)	2-а група (n=184)	3-я група (n=116)	4-а група (n=33)
ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 0,31	31,3 ± 0,31	31,7 ± 0,41	32,4 ± 0,5*
ОТ, см	95,4 ± 0,94	96,2 ± 0,81	97,5 ± 0,87	98,0 ± 0,92*
САТ, мм рт.ст.	149 ± 1,5	147 ± 1,5	146 ± 1,4	150 ± 1,7
ДАТ, мм рт.ст.	87 ± 0,9	86 ± 1,1	88 ± 1,0	89 ± 0,9
ЗХ, ммоль/л	5,8 ± 0,01	5,7 ± 0,02	6,0 ± 0,05	6,1 ± 0,06*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19 ± 0,04	1,16 ± 0,07	1,17 ± 0,06	1,15 ± 0,09
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,04	2,1 ± 0,06,	2,0 ± 0,05	2,1 ± 0,04*
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,03	5,9 ± 0,02	6,0 ± 0,014	5,9 ± 0,03
Інсулін, мкОд/мл	14,4 ± 0,31	14,2 ± 0,4	14,6 ± 0,7	15,2 ± 0,3*
Індекс НОМА	3,66 ± 0,04	3,74 ± 0,03	3,89 ± 0,05	3,97 ± 0,04*

Примітки: 1.*- достовірність різниці між 1-ю та 4-ю групами ($p < 0,05$)

Співставлення маркерів кардіоваскулярного ризику, вмісту інсуліну у хворих груп порівняння показав, що деякі закономірності їх динаміки подібні до таких в основних групах. Зі зростанням рентгенологічної стадії ОА спостерігається тенденція до збільшення ОТ (від $82,6 \pm 0,06$ см в 1-й групі до $85,6 \pm 0,06$ см в 4-й, відмінність достовірна $p < 0,05$), ІМТ (з $26,3 \pm 0,3$ в 1-й групі до $28,6 \pm 0,5$ в 4-й групі, відмінність достовірна $p < 0,05$), вмісту ЗХС (від $5,2 \pm 0,06$ ммоль/л в 1-й групі до $5,6 \pm 0,05$ ммоль/л в 4-й групі, відмінність достовірна, $p < 0,05$), ТГ (з $1,65 \pm 0,03$ ммоль/л в 1-й групі до $1,69 \pm 0,04$ ммоль/л в 4-й групі, відмінність достовірна $p < 0,05$), причому достовірностей досягає відмінність між 1-ю та 4-ю групами. Рівень глюкози, інсуліну та індекс НОМА в групах порівняння достовірно не відрізняються у хворих з різними рентгенологічними стадіями ОА.

Співставлення маркерів кардіоваскулярного ризику у хворих основних груп і груп порівняння показало, що за відсутності МС ОТ

менша, ніж за його наявності, на 14 - 17%, ІМТ - на 14-15% , рівень САТ – на 7-8%, ДАТ – на 7,5 – 12,6%, вміст глюкози – на 11-12%, інсуліну – на 18-25%, індекс НОМА – на 32-35% (відмінність кругом достовірна, $p < 0,05$).

Таким чином, зі зростанням рентгенологічної стадії ОА при МС асоційоване збільшення ступеня ожиріння (достовірне зростання ОТ та ІМТ), зростання рівня атерогенних ліпідів (достовірне підвищення рівнів ЗХ та ТГ) та ІР (збільшення рівня інсуліну та індекса НОМА). Це може бути пояснене з позиції надмірної маси тіла, дисліпідемії та ІР як факторів ризику виникнення та прогресування ОА, особливо тісний цей взаємозв'язок у жінок (як показало Рейкьявікське дослідження) [120].

У хворих на ОА при МС в порівнянні з хворими на ОА без МС достовірно вищий рівень маркерів кардіоваскулярного ризику: вищі ОТ, ІМТ, САТ та ДАТ, вміст ЗХ, ТГ, глюкози, інсуліну та індекс НОМА.

3.3 Імунний статус хворих на ОА при МС.

Для хворих з ОА при МС характерні зміни в функціонуванні імунної системи (таблиця 3.9), пов'язані зі зміною співвідношень прозапальних та протизапальних цитокінів. МС характеризується постійно наявним в'ялим запаленням, яке справляє несприятливий вплив на перебіг хвороб ССС (сприяє прогресуванню та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і, таким чином, збільшує ризик судинних катастроф) і опорно-рухового апарату (сприяє розвитку синовітів і прогресування ураження суглобового хряща). Співставлення показників клітинного імунітету у хворих на ОА при МС з контролем показало, що за наявності МС спостерігається зменшення абсолютного та відносного вмісту CD3⁺-лімфоцитів, зміна співвідношення регуляторних субпопуляцій CD3⁺-лімфоцитів.

Порівняння показників імунного статусу у хворих на ОА за наявності та відсутності МС показало за відсутності МС достовірно більший вміст CD3⁺-лімфоцитів, CD4⁺-лімфоцитів, менший вміст ЦІК (на 14-16%), СРБ (на 38-

42%) та ІЛ-1 (на 36-42%), що може свідчити про асоціацію збільшеного вмісту адипокінів та прозапального стану імунної системи при МС.

Таблиця 3.10

Імунний статус хворих на ОА при МС (М ± m).

Показник	Контроль на група (n=30)	1 група (n=40)	2 група (n=50)	3 група (n=35)	4 група (n=20)
Нейтрофіли, ×10 ⁹	3,164 ± 0,163	3,530 ± 0,110	3,55 ± 0,110	3,56 ± 0,110	3,58 ± 0,110
Лімфоцити, ×10 ⁹	1,602 ± 0,085	1,320 ± 0,063	1,33 ± 0,033	1,36 ± 0,031*	1,34 ± 0,054"
CD3+ лімфоцити, ×10 ⁹	0,913 ± 0,012	0,402 ± 0,010	0,415 ± 0,015	0,389 ± 0,014**	0,361 ± 0,011"
CD3+лімфоцити, %	53,0 ± 7,4	30,3 ± 2,5	31,2 ± 2,9	28,9 ± 2,7**	26,9 ± 2,2"
CD4+-лімфоцити, %	35,0 ± 4,4	17,3 ± 2,9	19,2 ± 2,6	18,2 ± 2,1	17,3 ± 1,6
CD8+-лімфоцити, %	17,7 ± 1,9	13,0 ± 0,7	12,6 ± 0,3	10,7 ± 0,5	9,9 ± 0,4"
CD4+-лімфоцити / CD8+-лімфоцити	2,1 ± 0,1	1,3 ± 0,02	1,5 ± 0,09*	1,7 ± 0,07**	1,9 ± 0,09*** "
CD22+-лімфоцити, ×10 ⁹	0,289 ± 0,034	0,191 ± 0,016*	0,206 ± 0,011	0,199 ± 0,012	0,187 ± 0,017
CD22+-лімфоцити, %	12,0 ± 1,4	14,5 ± 1,1	15,1 ± 1,2	13,2 ± 1,3	14,2 ± 1,1
ШОЕ, мм/год	4,6 ± 0,06	8,5 ± 0,05	9,9 ± 0,05*	10,6 ± 0,09**	11,2 ± 0,07*** "
ЦК, у.о.	121,4 ± 0,9	142,6 ± 1,3	154,3 ± 1,1*	156,5 ± 1,3**	160,6 ± 1,0*** "
Ig A, г/л	1,54 ± 0,07	2,00 ± 0,11	2,01 ± 0,10	2,1 ± 0,02	2,2 ± 0,09
Ig M, г/л	0,93 ± 0,05	1,05 ± 0,2	1,10 ± 0,3	1,09 ± 0,2	1,11 ± 0,1
Ig G, г/л	9,3 ± 0,6	9,7 ± 0,5	10,1 ± 0,6*	11,9 ± 0,4**	14,4 ± 0,6*** "
СРБ, мг/мл	4,5 ± 0,1	7,8 ± 0,2	7,9 ± 0,1	9,2 ± 0,2**	10,9 ± 0,1"
ІЛ-1, пг/мл	4,5 ± 0,1	7,6 ± 0,5	8,1 ± 0,4	8,4 ± 0,6	9,2 ± 0,5"

Примітки: 1.*- достовірність різниці між 1-ю та 2-ю групами (p< 0,05)

2.** - достовірність різниці між 2-ю та 3-ю групами (p< 0,05)

3.*** - достовірність різниці між 3-ю та 4-ю групами (p< 0,05)

4." - достовірність різниці між 1-ю та 4-ю групами (p< 0,05)

Це призвело до гіперактивності В-ланки імунітету, достовірного збільшення вмісту Ig M та G, ЦК, СРБ та ІЛ-1. Наявність в'ялого, але постійно наявного, запального процесу несприятливо впливає на перебіг ОА, сприяє розвитку синовітів, посиленню больового синдрому, погіршенню якості життя та прогресуванню ураження суглобів.

Співставлення показників імунного статусу у хворих різних груп показало, що спостерігається тенденція до інтенсифікації порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету зі зростанням ступеня ураження суглобів (зменшення вмісту CD3+-лімфоцитів, порушення співвідношення CD4+/CD8+, збільшення ШОЕ, концентрації ЦК, Ig G, СРБ та ІЛ-1), причому в проміжку з 1-ї до 4-ї групи зміни всіх показників набувають достовірності, що свідчить про асоціацію порушень функціонування клітинного та гуморального імунітету з ураженням суглобів при ОА.

Відомо, що запальний процес в суглобі сприяє ураженню хрящової тканини за рахунок того, що біологічно активні речовини, що виділяються в процесі запалення, активують протеолітичні ферменти, які сприяють деградації суглобового хряща. Деградація суглобового хряща призводить до появи нових антигенних детермінант, пов'язаних з руйнуванням молекул колагену, до яких в імунній системі немає толерантності. Поява антитіл до фрагментів зруйнованих молекул сприяє подальшому руйнуванню суглобового хряща, тобто додається ще один патогенетичний механізм ураження суглобів [29].

Порівняння стану клітинного імунітету у хворих 1-ї та 2-ї груп за наявності та відсутності синовіту показало достовірно більш значне зниження абсолютного та відносного вмісту CD3+-лімфоцитів, збільшення співвідношення CD4+/CD8+, збільшення ШОЕ, вмісту Ig G, ЦК, С-РБ та ІЛ-1 за наявності синовіту, що свідчить про наявність запального процесу, порушення елімінації ЦК збільшення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1) та їх похідних (СРБ) у цих хворих. Достовірної різниці в показниках клітинного імунітету хворих 1.1-ї та 2.1-ї груп не спостерігали.

Таблиця 3.1

Імунний статус хворих 1-ї та 2-ї груп за наявності та відсутності синовіту
($M \pm m$).

Показник	Хворі на ОА з МС без синовіту (n=30)	Хворі на ОА з МС за наявності синовіту (n=30)	Наявність та достовірність відмінності, p
Лімфоцити, абс, $\times 10^9$	1,34 \pm 0,9	1,32 \pm 0,6	P > 0,05
CD3+ - лімфоцити, абс. $\times 10^9$	0,44 \pm 0,01	0,37 \pm 0,02	P < 0,05
CD3+ - лімфоцити, відн.%	32,3 \pm 2,2	27,9 \pm 1,9	P < 0,05
CD4+/ CD8+ лімфоцити,	1,4 \pm 0,05	2,1 \pm 0,06	P < 0,05
Ig G, г/л	9,9 \pm 0,6	13,5 \pm 0,5	P < 0,05
ЦК, у.о.	147,6 \pm 0,95	159,5 \pm 1,0	P < 0,05
ШОЕ, мм/год	12,5 \pm 0,13	22,7 \pm 0,11	P < 0,05
СРБ, мг/л	8,4 \pm 0,2	10,3 \pm 0,3	P < 0,05
ІЛ-1, пг/мл	4,2 \pm 0,02	7,9 \pm 0,04	P < 0,05

Співставлення рівнів ЦК, IgG, ІЛ-1 та С-РБ у хворих 1-ї групи показало, що в 1.1 групі в порівнянні з 1.2. та 1.3 групами спостерігаються достовірно вищі ШОЕ, рівні ЦК, IgG, ІЛ-1 та С-РБ, що свідчить про наявність інтенсивного запального процесу. У хворих 1.2 групи спостерігалось підвищення рівня СРБ та ШОЕ в порівнянні з 1.3. групою. В групі 1.3 спостерігалось мінімальне підвищення ШОЕ, рівнів ЦК, IgG, ІЛ-1 та С-РБ, що свідчить про мінімальну вираженість запальних процесів у цих хворих.

Така ж тенденція спостерігалась і у хворих 2-ї групи – збільшення ШОЕ, рівнів ЦК, ІЛ-1 та СРБ у хворих групи 2.1 (за наявності синовіту) в порівнянні з групами 2.2. та 2.3. В групі 2.2. спостерігалось підвищення ШОЕ та СРБ в порівнянні з 2.3 групою, але менш значне, ніж в 2.1. групі.

У 3-й групі спостерігалось підвищення ШОЕ, рівнів ЦК, IgG, ІЛ-1 та С-РБ в обох групах – як за наявності, так і за відсутності синовіту. Рівень запальних показників був вищий у 3.1 групі, у групі 3.2. він був менший, але все ж значно перевищував референтні величини.

У 34 хворих з ОА 1-ї та 2-ї груп визначали вміст аутоантитіл. У 19 з 34 хворих вивлені аутоантитіла: у 6 (17,6%) антинуклеарні, у 1 (2,9%) – антимітохондріальні та у 12 (35,3%) – антиендотеліальні. Таким чином, аутоантитіла різних типів у низьких титрах виявлені у 19 (55,9 %) з 34 хворих досліджуваної групи. АНА асоціювались з наявністю синовіту колінних та дрібних суглобів кистей (у 5 з 6 хворих з АНА). Наявність антимітохондріальних антитіл асоціювалась з періодичним підвищенням рівнів ферментів (АсАТ, АлАТ, ГГТП). Рівень С-реактивного білка становив в групі з АНА $6,4 \pm 0,3$ мг/л, за наявності антимітохондріальних антитіл – $5,5$ мг/л, за наявності антиендотеліальних антитіл $-2,3 \pm 0,1$ мг/л. В контрольній групі аутоантитіла виявлені у 2 хворих (5,9%) (в обох випадках антиендотеліальні). Наявність аутоантитіл у низьких титрах може бути як проявом прозапального стану імунної системи, характерного для МС).

Таким чином, у хворих на ОА при МС спостерігались зрушення вмісту імункомпетентних клітин в порівнянні з хворими на ОА без МС, що сприяло зростанню продукції маркерів запалення (зокрема, ЦІК, СРБ та ІЛ-1) та вмісту аутоантитіл, що сприяло виникненню запального процесу в суглобах і погіршенню перебігу ОА.

3.4 Адипокіни, маркери запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз.

Порівняння вмісту глюкози, інсуліну та індексу НОМА у хворих 1-ї - 4-ї груп (таблиця 3.12) показало наявність достовірного підвищення рівня інсуліну в 4-й групі в порівнянні з 1-ю, а рівень лептину підвищується в 2-й групі в порівнянні з 1-ю, 3-й в порівнянні з 2-ю. Рівні лептину в 3-й та 4-й групах співставимі.

Дослідження вмісту лептину, АДМА та ТКІМ у хворих на ОА за відсутності МС показало достовірне зростання вмісту лептину при зростанні рентгенологічної стадії ОА ($10,4 \pm 0,2$ пг/мл в 1-й групі, $12,8 \pm 0,3$ пг/мл в 2-й

групі, $14,9 \pm 0,4$ пг/мл в 3 – й та $15,3 \pm 0,4$ пг/мл в 4-й групі, достовірна відмінність між 1-ю та 2-ю, 2-ю та 3-ю групами, $p < 0,05$).

Таблиця 3.12

IP, лептин, АДМА і ТКІМ у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=190)	2 група (n=186)	3 група (n=116)	4 група (n=34)
Глюкоза, ммоль/л	$5,7 \pm 0,03$	$5,9 \pm 0,02$	$6,0 \pm 0,04$	$5,9 \pm 0,03$
Інсулін, мкОД/мл	$14,4 \pm 0,3$	$14,3 \pm 0,4$	$14,6 \pm 0,7$	$15,2 \pm 0,9$ "
Індекс НОМА	$3,65 \pm 0,03$	$3,74 \pm 0,03$	$3,89 \pm 0,05$	$3,97 \pm 0,03$ "
АДМА, ммоль/л	$0,56 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,04$ *	$0,61 \pm 0,03$ **	$0,67 \pm 0,04$ *** "
Лептин, середнє, пг/мл (n=50)	$12,6 \pm 0,3$ (n=15)	$15,2 \pm 0,4$ * (n=15)	$17,6 \pm 0,5$ (n=15)**	$17,8 \pm 0,4$ (n=5)"
ТКІМ, мм	$0,99 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,01$ *	$1,11 \pm 0,02$ **	$1,19 \pm 0,01$ "

Примітки: 1.*- достовірність різниці між 1-ю та 2-ю групами ($p < 0,05$)

2.** - достовірність різниці між 2-ю та 3-ю групами ($p < 0,05$)

3.*** - достовірність різниці між 3-ю та 4-ю групами ($p < 0,05$)

4." - достовірність різниці між 1-ю та 4-ю групами ($p < 0,05$)

Вміст лептину в 3-й та 4-й групах достовірно не відрізнявся. Зі зростанням рентгенологічної стадії ОА у хворих без МС спостерігалось також зростання вмісту АДМА ($0,37 \pm 0,03$ ммоль/л в 1-й групі, $0,48 \pm 0,02$ ммоль/л в 2-й, $0,56 \pm 0,03$ ммоль/л в 3-й, $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л в 4-й, достовірна відмінність між всіма групами, $p < 0,05$) та ТКІМ ($0,89 \pm 0,01$ мм в 1-й, $0,94 \pm 0,01$ мм в 2-й, $0,99 \pm 0,01$ мм в 3-й та $1,09 \pm 0,01$ мм в 4-й групі, відмінність достовірна між всіма групами, $p < 0,05$). Співставлення вмісту лептину, АДМА та ТКІМ у хворих на ОА за відсутності та наявності МС показало достовірно вищий вміст лептину (на 14-17%), АДМА (на 34-16%) та ТКІМ (8-10%) у всіх групах хворих за наявності МС (достовірність відмінності, $p < 0,05$).

Дослідження вмісту ТТГ у 60 хворих на ОА з МС (по 15 з кожної групи) показало високий нормальний вміст гормона без достовірної різниці між групами ($2,3 \pm 0,05$ мкОд/мл в 1-й групі, $2,2 \pm 0,07$ мкОд/мл – в 2-й, $2,3 \pm 0,09$ мкОд/мл в 3-й та $2,4 \pm 0,08$ мкОд/мл в 4-й групі). Вміст ТТГ в 35

хворих з груп порівняння (по 10 в 1-й - 3-й та 5 – в 4-й) був достовірно нижчим з достовірним зростанням у хворих 4-ї групи в порівнянні з 1-ю ($1,7 \pm 0,04$ - $2,0 \pm 0,05$ мкОд/мл), не виходячи за межі референтних величин. Тобто у хворих на ОА без МС спостерігається низький нормальний рівень ТТГ, а за наявності МС – його високий нормальний рівень, що може відігравати негативну роль як в розвитку порушень ліпідного метаболізму зі зростанням вмісту атерогенних фракцій ліпідів, так і в негативному впливі на трофіку суглобового хряща у хворих на ОА при МС.

Порівняння вмісту інсуліну, індексу НОМА, вмісту лептину, АДМА та ТКІМ сонної артерії основних груп з групами порівняння показало достовірно менший вміст лептину, інсуліну, індекс НОМА, вміст АДМА та ТКІМ сонної артерії в групах порівняння відносно основних груп.

Зростання ТКІМ сонної артерії зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА може свідчити про наявність патогенетичного зв'язку між ураженням суглобів та порушенням балансу адипокінів і цитокінів, розвитком ендотеліальної дисфункції, маркером якої є АДМА, та змінами в структурі сполучної тканини судинної стінки, про що свідчить збільшення ТКІМ сонної артерії. Можливим механізмом взаємозв'язку між ІР та прогресуванням ураження суглобів при ОА є важлива роль інсуліну як трофічного фактору, який сприяє синтезу факторів росту, що мають анаболічний вплив на хрящ. Наявність ІР, що асоційована зі зниженням інтенсивності синтезу та рецепції факторів росту, збільшення рівня лептину, що має прямий руйнуючий вплив на суглобовий хрящ, активація синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-6) імунокомпетентними клітинами, активованими під впливом лептину, вносять негативний внесок в метаболізм суглобового хрящів та сприяють прискоренню його деградації.

Співставлення рівнів лептину та інсуліну у хворих досліджуваних груп (табл. 3.13) показав, що рівень лептину був достовірно вищий у жінок в

Таблиця 3.13

Співставлення рівня лептину в чоловіків і жінок по групах ($M \pm m$).

№	Показник	1-група (n=20)	2-а група (n=30)	3-я група (n=20)	4-а група (n=10)
1	Лептин чоловіки, пг/мл	5,5 ± 0,3	6,9 ± 0,6*	7,4 ± 0,7**	7,1 ± 0,3"
2	Лептин жінки, пг/мл	16,2 ± 0,4	19,4 ± 0,5*	22,7 ± 0,4**	23,1 ± 0,7"
3	СРБ, мг/л	7,8 ± 0,2	7,9 ± 0,1	9,2 ± 0,3**	10,9 ± 0,1***"

Примітки 1.*- достовірність різниці між 1-ю та 2-ю групами ($p < 0,05$)

2.** - достовірність різниці між 2-ю та 3-ю групами ($p < 0,05$)

3.*** - достовірність різниці між 3-ю та 4-ю групами ($p < 0,05$)

4." - достовірність різниці між 1-ю та 4-ю групами ($p < 0,05$)

порівнянні з чоловіками в усіх групах, що підтверджує дані про статевий диморфізм цього адипокіну. Спостерігалось збільшення рівнів лептину та СРБ зі зростанням рентгенологічної стадії захворювання. Співставлення рівнів лептину та СРБ показує їх паралелізм, коефіцієнт кореляції між рівнями лептину і СРБ 0,65.

Співставлення рівнів лептину, холестерину, холестерину ЛПВЩ та ІЛ-1 у хворих 1-ї групи показало, що у 1.1. групі спостерігається тенденція до нижчого вмісту лептину, холестерину, достовірно вищий вміст ІЛ-1 та СРБ. У хворих 1.2. групи спостерігається нижчий вміст запальних показників, вищий рівень холестерину та АДМА. У хворих 1.3. групи – нижчий вміст лептину, запальних показників, АДМА.

Подібна ситуація спостерігалась у 2-й групі: у 2.1. групі спостерігається тенденція до нижчого вмісту лептину, холестерину, достовірно вищий вміст ІЛ-1 та СРБ. У хворих 2.2. групи спостерігається нижчий вміст запальних показників, вищий рівень холестерину та АДМА. У хворих 1.3. групи – нижчий вміст лептину, запальних показників, АДМА. при цьому рівні запальних показників достовірно не відрізнялись у 1.1-й та 2.1-й групах.

Отже, перебіг ОА при МС має певні особливості: на початкових стадіях наявні різноманітні характеристики больового синдрому: біль, пов'язаний із

запаленням, інтенсивний механічний біль та менш інтенсивний біль. При прогресуванні ураження суглобів характер больового синдрому нівелюється, інтенсивність його збільшується, а структура змінюється, причому погіршуються можливості знеболюючої терапії.

Наявність синовіту на початкових стадіях хвороби (1-а та 2-а групи) асоціюється з інтенсивним болем, погіршенням якості життя, прискоренням ШОЕ, вищим рівнем лептину, ІР, порушеннями співвідношень регуляторних субпопуляцій CD3+-лімфоцитів, збільшенням вмісту ЦІК, СРБ та ІЛ-1, наявністю антинуклеарних антитіл в низьких титрах. Наявність інтенсивного механічного болю також асоційована з високими рівнями лептину та ІЛ-1, хоч дещо нижчими, ніж за наявності синовіту.

Спостерігається погіршення якості життя, що прогресивно та достовірно збільшується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання. Наявність ОА при МС асоційована зі збільшенням рівня лептину, гіперінсулінемією та ІР, дисліпідемією, порушеннями співвідношень регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, активацією аутоімунних процесів, збільшення вмісту прозапальних цитокінів та їх “свідків” (ІЛ-1 та СРБ).

Зі зростанням рентгенологічної стадії ОА асоційоване зростання маси тіла (збільшення ОТ та ІМТ), поглиблення порушень ліпідного обміну (зростання рівнів ЗХС та ТГ), інсулінрезистентності (зростання індексу НОМА), ураження судин (збільшення ТКІМ сонної артерії та вмісту АДМА).

Отже, хворі на остеоартроз при метаболічному синдромі мають більш значні патологічні зміни функціонального стану опорно-рухового апарату в порівнянні з хворими на остеоартроз без метаболічного синдрому: при спіставній рентгенологічній стадії більш інтенсивний больовий синдром, частіший розвиток синовітів, гіршу якість життя. Інтенсивний больовий синдром, вищий індекс маси тіла, високий вміст атерогенних ліпідів, лептину, інсуліну, прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі є факторами, що сприяють погіршенню перебігу коморбідної патології.

Результати, викладені в розділі, висвітлені в наступних друкованих роботах:

- 1.Ефременкова Л.Н. Иммуный статус больных с метаболическим синдромом / Л.Н. Ефременкова // Вісник проблем біології і медицини. 2009. вип. 2. С. 72 74.
- 2.Єфременкова Л.Н. Особливості больового синдрому при остеоартрозі / Л.Н. Єфременкова // Одеський медичний журнал. 2009. № 3. – С. 53 55.
- 3.Єфременкова Л.Н. Перебіг остеоартрозу за наявності та відсутності синовіту/ Л.Н. Єфременкова // Проблеми медицини і біології. 2009. № 3. С. 48 50.
4. Якименко О.О. Запальні макери та лептин у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі / О.О. Якименко, Л.Н. Єфременкова // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2012. Вип. 2, том 2 (93) С. 173 174.
5. Бондарь В.Н. Клинико-патогенетические особенности дислипидемии при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом / В.Н.Бондарь, Л.Н.Ефременкова, Е.С.Чернышова // Вісник проблем біології і медицини. 2012. Вип.3, том 1 (94). – С. 43 45.
6. Якименко Е.А. Ожирение, остеоартроз и сопутствующие заболевания / Е.А.Якименко, Л.Н. Ефременкова // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2012. № 2 (28). С. 51 54.
7. Єфременкова Л.Н. Ендокринний статус хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі / Л.Н.Єфременкова // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 66 69.
8. Єфременкова Л.Н. Перебіг остеоартрозу при метаболічному синдромі / Л.Н.Єфременкова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім.. П.Л.Шупика. 2015. – Вип.24. С. 156 159.
- 9.Лептин и эндотелиальная дисфункция у больных с метаболическим синдромом / Л.Н. Ефременкова, А.П. Боровик, Д.М. Себов, А.В. Галаев // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. №1. С. 32 37.

10. С-реактивный белок – маркер неблагоприятного течения остеоартроза / Е.А.Якименко, Н.В.Башмакова, Л.Н.Ефременкова, О.Я.Кравчук, О.Я.Тягай // Астраханский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 60 – 62.
11. The immune status and course of the Osteoarthritis by the Metabolic Syndrome/.Е.А.Yakimenko, N.V.Bashmakova, L. N.Yefremenkova, V.V.Klochko, V.N.Bondar // New horizons in allergy, asthma & immunology. Proceeding of the II World asthma & COPD forum. St. Peterburg, Russia, april 2009. ISBN 9788875875053. P.159 – 161.
12. Иммуный статус, инсулинорезистентность и качество жизни больных остеоартрозом при метаболическом синдроме / Якименко Е.А., Ефременкова Л.Н., Кравчук О.Е., Клочко В.В., Тягай О.Я.// Уральский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 39 – 41.
13. Ефременкова Л.Н. Маркеры сердечно-сосудистого риска и течение остеоартроза при метаболическом синдроме / Л.Н.Ефременкова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 2. С. 83 – 85.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ
МЕДИКАМЕНТІВ, КРІОМАГНІТОТЕРАПІЇ, ДИАДИНАМОТЕРАПІЇ,
АМПЛУЛЬСТЕРАПІЇ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ У ХВОРИХ НА
ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

4.1 Диадинамотерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Застосування ДДТ справляло певний знеболюючий вплив у хворих на ОА (таблиця 4.1), однак достовірних відмінностей від групи медикаментозної терапії не спостерігалось.

Таблиця 4.1

Динаміка больового синдрому та якості життя під впливом ДДТ ($M \pm m$).

№	Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
1	Біль за ВАШ до/після лікування	$2,5 \pm 0,2$ $1,95 \pm 0,1$ *	$3,7 \pm 0,2$ $3,0 \pm 0,2$ *	$4,9 \pm 0,3$ $4,2 \pm 0,2$ *
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓22%	↓17%	↓14%
2	Індекс Лекена до/після лікування	$6,2 \pm 0,8$ $3,6 \pm 0,7$ *	$7,3 \pm 0,7$ $5,3 \pm 0,5$ *	$11,3 \pm 1,0$ $8,3 \pm 0,9$ *
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓42%	↓37%	↓26%
3	Індекс ЕуроQol-5D до/після лікування	$2,9 \pm 0,2$ $2,1 \pm 0,1$ *	$3,5 \pm 0,2$ $2,6 \pm 0,1$ *	$6,1 \pm 0,5$ $4,8 \pm 0,4$ *
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓23%	↓25%	↓20%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

В 1-й та 2-й групах спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому (достовірне зниження болю за ВАШ, індекса Лекена), покращення рухової активності та якості життя (зниження індекса ЕуроQol-5D), однак інтенсивність зниження була значно меншою, ніж в групі КМТ, і

співставимою зі зниженням інтенсивності болю в групі медикаментозного лікування.

Таблиця 4.2

Динаміка антропометричних показників, ІР та лептину під впливом ДДТ у хворих на ОА при МС (% та напрям зміни) ($M \pm m$).

№	Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
1	ОТ, см до/після лікування	$95,3 \pm 0,94$ 92,5 $\pm 0,90^*$	$96,2 \pm 0,81$ 93,4 $\pm 0,79^*$	$97,4 \pm 0,88$ 94,9 $\pm 0,81^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,9 %	↓2,8 %	↓2,6%
2	ІМТ до/після лікування	$30,9 \pm 0,31$ 30,1 \pm 0,29*	$31,4 \pm 0,31$ 30,5 $\pm 0,27^*$	$31,8 \pm 0,41$ 30,7 \pm 0,35*
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,6 %	↓2,9 %	↓2,7 %
3	САТ, мм рт.ст. до/після лікування	$149,5 \pm 1,5$ 142,2 $\pm 1,3$	$147,3 \pm 1,6$ 140,2 $\pm 1,6$	$146,3 \pm 1,4$ 139,2 $\pm 1,2$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓4,5 %	↓4,8 %	↓4,8 %
4	ДАТ, мм рт.ст. до/після лікування	$87,2 \pm 0,9$ 83,3 $\pm 0,9$	$86,2 \pm 1,1$ 82,5 $\pm 0,6$	$88,1 \pm 1,0$ 84,8 $\pm 0,9$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓4,4 %	↓4,3 %	↓3,8 %
5	Інсулін, мкОд/мл до/після лікування	$14,3 \pm 0,31$ 12,6 $\pm 0,2^*$	$14,3 \pm 0,4$ 12,9 $\pm 0,3^*$	$14,7 \pm 0,6$ 13,7 $\pm 0,5^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓12 %	↓10 %	↓7 %
6	Індекс НОМА до/після лікування	$3,65 \pm 0,03$ 3,10 $\pm 0,02^*$	$3,75 \pm 0,01$ 3,19 $\pm 0,02^*$	$3,90 \pm 0,02$ 3,45 $\pm 0,03^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓15 %	↓15 %	↓13 %
7	Лептин, пг/мл ж, до/після лікування	$16,1 \pm 0,4$ 12,0 $\pm 0,2^*$	$19,3 \pm 0,3$ 15,4 $\pm 0,4^*$	$22,6 \pm 0,2$ 18,5 $\pm 0,3^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓24,7%	↓20 %	↓18 %
8	Лептин, пг/мл ч, до/після лікування	$5,6 \pm 0,3$ 4,3 $\pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,6$ 5,6 $\pm 0,4^*$	$7,2 \pm 0,7$ 5,9 $\pm 0,4^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓23,6 %	↓17,4 %	↓17,8 %

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Ще менш вираженим був знеболюючий ефект у хворих 3-ї групи: також менш значне, ніж в групі КМТ, але достовірне зниження інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя без достовірної відмінності у хворих за наявності та відсутності синовіту.

Включення ДДТ в комплексне лікування призводило до корекції метаболічних чинників ризику: достовірного зниження у всіх трьох групах ОТ, маси тіла (зниження ІМТ), інсуліну, індексу НОМА, лептину (кругом відмінність достовірна, $p < 0,05$) (таблиця 4.2). Спостерігалось достовірне зниження вмісту АДМА (в середньому на 36% в порівнянні з вихідним рівнем).

Достовірного впливу на стан клітинного імунітету ДДТ не справляла. Спостерігалась тенденція до зниження ШОЕ, вмісту ЦІК та ІЛ-1, але вона була недостовірною.

Отже, включення ДДТ в комплексне лікування хворих на ОА при МС має певний знеболюючий ефект, сприяє достовірній корекції компонентів МС: зниженню ОТ та ІМТ, зменшенню ІР та вмісту лептину.

4.2 Ампліпульстерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Застосування АМТ справляло певний знеболюючий вплив у хворих на ОА (таблиця 4.3), однак достовірних відмінностей від групи медикаментозної терапії не спостерігалось.

В 1-й та 2-й групах спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому (достовірне зниження болю за ВАШ, індекса Лекена), покращення рухової активності та якості життя (зниження індекса EuroQol-5D), однак інтенсивність зниження була співставимою зі зниженням інтенсивності болю в групі медикаментозного лікування (див. табл. 4.15).

Ще менш вираженим був знеболюючий ефект у хворих 3-ї групи: також менш значне, ніж в групі КМТ, але достовірне зниження інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя без достовірної відмінності у хворих за наявності та відсутності синовіту.

Таблиця 4.3

Динаміка больового синдрому та якості життя під впливом АМТ($M \pm m$).

№	Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
1	Біль за ВАШ до/після лікування	$2,5 \pm 0,2$ $2,0 \pm 0,1$ *	$3,7 \pm 0,1$ $3,1 \pm 0,2$ *	$4,9 \pm 0,2$ $4,3 \pm 0,2$ *
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓20%	↓16%	↓12%
2	Індекс Лекена до/після лікування	$6,2 \pm 0,8$ $3,7 \pm 0,6$ *	$7,3 \pm 0,4$ $5,5 \pm 0,5$ *	$11,2 \pm 1,0$ $8,2 \pm 0,7$ *
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓40%	↓25%	↓27%
3	Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$2,9 \pm 0,1$ $2,1 \pm 0,1$ *	$3,5 \pm 0,2$ $2,7 \pm 0,2$ *	$6,0 \pm 0,3$ $4,6 \pm 0,4$ *
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓27%	↓23%	↓23%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Включення АМТ в комплексне лікування (таблиця 4.4) призводило до корекції метаболічних чинників ризику: зниження у всіх трьох групах ОТ, маси тіла (зниження ІМТ), інсуліну, індексу НОМА, лептину, вираженого зниження САТ та ДАТ, причому зниження ОТ, ІМТ, вмісту лептину та ІР було менш значним, ніж у групі ДДТ, а зниження САТ та ДАТ було достовірно більш значним, ніж в групі ДДТ і в групі медикаментозного лікування(таблиця 4.4). Вміст АДМА достовірно знижувався (на 28% в порівнянні з вихідним рівнем). Напря́м та інтенсивність корекції антропометричних чинників ризику в усіх трьох групах був приблизно однаковим.

Достовірного впливу на стан клітинного імунітету АМТ не справляла. Спостерігалась тенденція до зниження ШОЕ, вмісту ЦІК та ІЛ-1, але вона була недостовірною.

Таблиця 4.4

Динаміка антропометричних показників, ІР та лептину під впливом АМТ у хворих на ОА при МС (% та напрям зміни) ($M \pm m$).

№	Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
1	ОТ, см до/після лікування	$95,3 \pm 0,94$ $93,1 \pm 0,90^*$	$96,2 \pm 0,81$ $93,9 \pm 0,79^*$	$97,3 \pm 0,88$ $95,1 \pm 0,81^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,3 %	↓2,4 %	↓2,3%
2	ІМТ до/після лікування	$30,9 \pm 0,31$ $30,2 \pm 0,29^*$	$31,4 \pm 0,31$ $30,6 \pm 0,27^*$	$31,8 \pm 0,41$ $31,1 \pm 0,35^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,3 %	↓2,6 %	↓2,4 %
3	САТ, мм рт.ст. до/після лікування	$152,5 \pm 1,5$ $141,1 \pm 1,3^*$	$150,3 \pm 1,6$ $138,7 \pm 1,6^*$	$149,3 \pm 1,4$ $139,2 \pm 1,2^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓7,5 %	↓7,8 %	↓7,4 %
4	ДАТ, мм рт.ст. до/після лікування	$87,2 \pm 0,9$ $82,4 \pm 0,9^*$	$86,2 \pm 1,1$ $81,5 \pm 0,6^*$	$88,2 \pm 1,0$ $84,0 \pm 0,9^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓5,4 %	↓5,3 %	↓4,8 %
5	Інсулін, мкОд/мл до/після лікування	$14,3 \pm 0,31$ $12,9 \pm 0,2^*$	$14,3 \pm 0,4$ $13,0 \pm 0,3^*$	$14,9 \pm 0,4$ $14,0 \pm 0,5^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓10 %	↓9 %	↓6 %
6	Індекс НОМА до/після лікування	$3,64 \pm 0,03$ $3,20 \pm 0,02^*$	$3,74 \pm 0,01$ $3,25 \pm 0,02^*$	$3,91 \pm 0,02$ $3,46 \pm 0,03^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓12 %	↓13 %	↓11 %
7	Лептин, пг/мл ж, до/після лікування	$16,0 \pm 0,4$ $12,9 \pm 0,2^*$	$19,1 \pm 0,3$ $15,7 \pm 0,4^*$	$22,4 \pm 0,2$ $18,6 \pm 0,3^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓19,7%	↓18 %	↓17 %
8	Лептин, пг/мл ч, до/після лікування	$5,5 \pm 0,3$ $4,2 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,6$ $5,7 \pm 0,4^*$	$7,3 \pm 0,7$ $6,1 \pm 0,4^*$
	Характер та інтенсивність зміни, %	↓21 %	↓16 %	↓17 %

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Таким чином, включення АМТ в комплексне лікування хворих на ОА при МС має певний знеболюючий вплив, що, однак, достовірно не відрізняється від медикаментозного лікування. АМТ має виражений вплив на компоненти МС, при цьому зниження АТ є достовірно більш вираженим, ніж в групах медикаментозної терапії та комплексного лікування з включенням ДДТ. Зниження ж ОТ, ІМТ, вмісту лептину, інсуліну та індексу НОМА менш значне, ніж в групі ДДТ.

4.3 Кріомагнітотерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Знеболюючий, протизапальний і спазмолітичний ефекти кріомагнітотерапії (КМТ) дають можливість виконувати фізичні вправи, що особливо важливо для хворих з МС [3, 4, 8].

Співставлення динаміки скарг, індексу Лекена та індексу EuroQol-5D у хворих різних груп (таблиця 4.5) показало, що максимально виражене зниження інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя спостерігалось в хворих 1-ї та 2-ї груп (зменшення болю за ВАШ на 25%, індексу Лекена на 52% та 37% , індексу EuroQol-5D на 31% та 32%, менш вираженим був знеболюючий ефект у хворих 3-ї групи (зниження болю за ВАШ 19%, індексу Лекена на 26%, індексу EuroQol-5D на 26% і мінімальним – у хворих 4-ї групи (зниження болю за ВАШ 13%, індексу Лекена на 21%, індексу EuroQol-5D на 20 %).

Покращення рухової активності при застосуванні КМТ може бути пов'язане також з позитивним впливом на м'язовий тонус та інактивацією больових тригерних точок у м'язах.

Застосування КМТ у хворих всіх груп показало наявність вираженого знеболюючого ефекту: достовірне зниження больового синдрому за ВАШ, індексу Лекена, показників якості життя за окремими позиціями та індексом шкали EuroQol-5D.

Таблиця 4.5

Динаміка болю та якості життя у хворих на ОА під впливом лікування з включенням КМТ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
Біль за ВАШ до/після лікування	$\frac{2,5 \pm 0,3}{1,5 \pm 0,2^*}$	$\frac{3,7 \pm 0,3}{2,8 \pm 0,2^*}$	$\frac{4,9 \pm 0,5}{3,9 \pm 0,4}$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓38%	↓25%	↓19%
Індекс Лекена до/після лікування	$\frac{6,2 \pm 0,9}{3,0 \pm 0,7^*}$	$\frac{7,3 \pm 0,9}{4,6 \pm 0,6^*}$	$\frac{11,3 \pm 1,1}{8,4 \pm 0,9}$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓52%	↓37%	↓26%
Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$\frac{2,9 \pm 0,3}{2,0 \pm 0,1^*}$	$\frac{3,5 \pm 0,3}{2,3 \pm 0,1^*}$	$\frac{6,1 \pm 0,7}{4,5 \pm 0,5}$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓31%	↓32%	↓26%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Співставлення інтенсивності зменшення больового синдрому та покращення якості життя у хворих 1-ї групи під впливом КМТ показало (табл. 4.6), що значними були зміни в групі 1.1 (за наявності синовіту). Зменшення больового синдрому супроводжувалось зменшенням інтенсивності запалення, покращенням рухової активності та покращенням якості життя. В групі 1.2. також спостерігалось покращення якості життя та зменшення больового синдрому. В групі 1.3 (з малоінтенсивним болем) відносні зміни були значними, і, враховуючи невелику вихідну інтенсивність больового синдрому, він зменшився до дуже незначних величин. Значно покращилась рухова активність і якість життя. За оцінкою хворих дуже добрий та добрий ефект лікування спостерігався в 96% випадків.

Таблиця 4.6

Динаміка болю та якості життя у хворих на ОА 1-ї групи під впливом лікування з включенням КМТ($M \pm m$).

Показник	1.1 група (n=2)	1.2 група (n=2)	1.3 група (n=11)
Біль за ВАШ до/після лікування	$4,8 \pm 0,1$ $3,0 \pm 0,2$ *	$4,6 \pm 0,2$ $2,9 \pm 0,2$ *	$2,0 \pm 0,2$ $1,0 \pm 0,1$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓38%	↓36%	↓50%
Індекс Лекена до/після лікування	$10,7 \pm 0,8$ $5,2 \pm 0,7$ *	$10,2 \pm 0,7$ $5,2 \pm 0,5$ *	$5,0 \pm 0,8$ $2,2 \pm 0,5$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓52%	↓50%	↓56%
Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$4,9 \pm 0,2$ $3,7 \pm 0,1$ *	$4,8 \pm 0,2$ $3,6 \pm 0,1$ *	$2,4 \pm 0,3$ $1,6 \pm 0,1$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓20%	↓25%	↓33%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Подібна тенденція спостерігалась і в 2-й групі (табл. 4.7): достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому, покращення рухової активності та якості життя в усіх групах з досягненням мінімального рівня болю та кращої якості життя без достовірної різниці між групами.

Дещо гірший результат спостерігався у хворих 3-ї групи – достовірне, але менш значне, ніж в 1-й та 2-й групах, зниження інтенсивності болю та покращення якості життя.

Застосування КМТ у хворих на ОА призвело не лише до активізації повсякденної активності, а й до зменшення неспокою/депресії, що може бути пояснено стимуляцією локальною холодовою дією синтезу енкефалінів та ендорфінів [7].

Таблиця 4.7

Динаміка болю та якості життя у хворих на ОА 2-ї групи під впливом лікування з включенням КМТ($M \pm m$).

Показник	2.1 група (n=3)	2.2 група (n=2)	2.3 група (n=10)
Біль за ВАШ до/після лікування	$6,4 \pm 0,2$ $4,7 \pm 0,2$ *	$6,4 \pm 0,3$ $4,7 \pm 0,2$ *	$2,3 \pm 0,1$ $1,7 \pm 0,1$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓27%	↓27%	↓28%
Індекс Лекена до/після лікування	$14,9 \pm 0,6$ $9,4 \pm 0,7$ *	$14,6 \pm 0,6$ $9,5 \pm 0,5$ *	$6,4 \pm 0,7$ $2,2 \pm 0,4$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓37%	↓35%	↓65%
Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$6,8 \pm 0,3$ $4,4 \pm 0,1$ *	$6,5 \pm 0,2$ $4,5 \pm 0,2$ *	$2,9 \pm 0,2$ $2,1 \pm 0,1$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓35%	↓30%	↓28%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Вивчення впливу КМТ на імунний статус показало (таблиця 4.8) позитивний вплив процедури на стан клітинного імунітету: збільшення зниженого вмісту CD3+-лімфоцитів, покращення співвідношення регуляторних субпопуляцій CD3+-лімфоцитів за рахунок зменшення дефіциту CD8+, як наслідок, зменшення підвищеного вмісту Ig G, ЦІК, СРБ та ІЛ-1. Зменшення ШОЕ в порівнянні з вихідним рівнем було більш значним у 1-й та 2-й групах. Також більш значним було зниження підвищеного вмісту ЦІК, Ig G, СРБ та ІЛ-1.

Слід відмітити, що протизапальний та імуномодулюючий ефект був більш вираженим за наявності синовіту – більш значне зменшення ШОЕ, концентрації ЦІК, Ig G та ІЛ-1. Достовірного впливу на показники ІР та ліпідного обміну, вміст АДМА КМТ не справляла.

Таблиця 4.8

Динаміка показників імунного статусу під впливом КМТ ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
CD3+ -лімфоцити, $\times 10^9$ До/після лікування	$0,402 \pm 0,010$ $0,463 \pm 0,011^*$	$0,415 \pm 0,015$ $0,481 \pm 0,014^*$	$0,389 \pm 0,013$ $0,440 \pm 0,015^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\uparrow 15\%$	$\uparrow 16\%$	$\uparrow 13\%$
CD3+-лімфоцити, %, до/після лікування	$30,3 \pm 2,5$ $36,1 \pm 1,9^*$	$31,2 \pm 2,9$ $36,5 \pm 2,2^*$	$28,9 \pm 2,7$ $33,5 \pm 2,1$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\uparrow 19\%$	$\uparrow 17\%$	$\uparrow 16\%$
CD4+-лімфоцити, %, до/після лікування	$17,3 \pm 2,9$ $19,1 \pm 2,5$	$19,2 \pm 2,6$ $21,1 \pm 2,1$	$18,2 \pm 2,1$ $20,1 \pm 1,9$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\uparrow 12\%$	$\uparrow 10\%$	$\uparrow 10\%$
CD8+-лімфоцити, %, до/після лікування	$13,0 \pm 0,7$ $15,9 \pm 0,6^*$	$12,6 \pm 0,3$ $15,4 \pm 0,2^*$	$10,7 \pm 0,5$ $13,5 \pm 0,4^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\uparrow 22\%$	$\uparrow 22\%$	$\uparrow 25\%$
ШОЕ, мм/год, до/після лікування	$8,5 \pm 0,05$ $6,9 \pm 0,04^*$	$9,9 \pm 0,05$ $8,4 \pm 0,07^*$	$10,6 \pm 0,09$ $9,3 \pm 0,07^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\downarrow 19\%$	$\downarrow 15\%$	$\downarrow 12\%$
ЦІК, у.о., до/після лікування	$142,6 \pm 1,3$ $106,9 \pm 1,1^*$	$154,3 \pm 1,1$ $120,4 \pm 1,3^*$	$156,5 \pm 1,3$ $125,2 \pm 0,9^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\downarrow 25\%$	$\downarrow 22\%$	$\downarrow 20\%$
Ig G, г/л, до/після лікування	$9,7 \pm 0,5$ $8,1 \pm 0,4^*$	$10,1 \pm 0,6$ $8,6 \pm 0,5^*$	$11,9 \pm 0,4$ $10,4 \pm 0,3^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\downarrow 17\%$	$\downarrow 15\%$	$\downarrow 12\%$
СРБ, мг/мл, до/після лікування	$7,8 \pm 0,2$ $6,55 \pm 0,1^*$	$7,9 \pm 0,1$ $6,8 \pm 0,3^*$	$9,2 \pm 0,2$ $7,8 \pm 0,3^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\downarrow 16\%$	$\downarrow 14\%$	$\downarrow 15\%$
ІІ-1, пг/мл, до/після лікування	$7,6 \pm 0,5$ $6,1 \pm 0,3^*$	$8,1 \pm 0,4$ $6,72 \pm 0,4^*$	$8,4 \pm 0,6$ $7,2 \pm 0,5^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	$\downarrow 19\%$	$\downarrow 17\%$	$\downarrow 14\%$

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Таблиця 4.9

Динаміка імунологічних показників за наявності синовіту під впливом КМТ у хворих на ОА при МС(% та напрям зміни в порівнянні з вихідним рівнем)
($M \pm m$)

Показник	1 група (n=13)	2 група (n=13)	3 група (n=15)
CD3+ -лімфоцити, абс.	12%↑	14%↑*	12%↑*
CD3+-лімфоцити, %	16%↑*	17%↑*	11%↑
CD4+-лімфоцити, %	15%↑*	14%↑*	7%↑
CD8+-лімфоцити, %	17%↑*	16%↑*	12%↑*
СРБ, мг/л	19%*↓	15%↓*	14%↓*
ШОЕ, мм/	15%↓*	19%↓*	12%↓*
ЦІК, у.од.	22%↓*	25%↓*	20%↓*
Ig G, г/л	15%↓*	17%↓*	12%↓*
ІЛ-1, пг/мл	22%*	19%↓*	15%*

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Таким чином, КМТ у хворих на ОА колінних суглобів КМТ справляє не лише знеболюючий, спазмолітичний, антидепресивний вплив, а й протизапальний, покращує якість життя і дає можливість активізувати рухову активність і досягнути необхідних енерговитрат, що особливо важливо в модифікації способу життя і за рахунок цього боротьби з інсулінорезистентністю у хворих з МС.

Імуномодулюючий вплив КМТ реалізувався за рахунок нормалізації функціонування клітинної ланки імунітету (збільшення вмісту CD3+ - лімфоцитів, нормалізація співвідношення регуляторних субпопуляцій CD3+ - лімфоцитів, зменшення підвищеного вмісту гострофазових запальних маркерів та ІЛ-1). Достовірно більш значним був позитивний вплив КМТ на імунний статус у хворих з більш ранніми стадіями ураження колінних суглобів.

4.4 Кріомагнітотерапія та ампліпульстерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі

Застосування поєднання КМТ на колінні суглоби та АМТ на передню та бічну черевну стінку у хворих на ОА при МС забезпечувало виражений знеболюючий ефект, збільшення рухливості та покращення якості життя за всіма показниками. Максимальний знеболюючий ефект спостерігався у хворих 1-ї та 2-ї груп, що дозволив 56% хворих 1-ї та 2-ї груп після закінчення лікування відмовитися від застосування НПЗП.

Таблиця 4.10

Вплив КМТ та АМТ на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
Біль за ВАШ до/після лікування	$2,5 \pm 0,1$ $1,5 \pm 0,2$ *	$3,7 \pm 0,3$ $2,7 \pm 0,2$ *	$4,9 \pm 0,4$ $3,5 \pm 0,3$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓42%	↓31%	↓29%
Індекс Лекена до/після лікування	$6,2 \pm 0,9$ $3,2 \pm 0,6$ *	$7,3 \pm 0,8$ $4,2 \pm 0,5$ *	$11,3 \pm 0,9$ $7,8 \pm 0,7$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓49%	↓43%	↓31%
Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$2,9 \pm 0,3$ $2,0 \pm 0,1$ *	$3,5 \pm 0,3$ $2,5 \pm 0,1$ *	$6,1 \pm 0,6$ $4,3 \pm 0,5$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓30%	↓31%	↓29%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Аналіз даних антропометричного дослідження та ІР показав (таблиця 4.11), що в усіх групах спостерігалось достовірне зниження ОТ та ІМТ.

Аналіз рівнів САТ та ДАТ до та після лікування у хворих в групі застосування КМТ та АМТ показав достовірне зниження САТ та ДАТ у хворих всіх груп, більш значне, ніж при застосуванні ДДТ.

Таблиця 4.11

Динаміка метаболічних чинників ризику та адипокінів під впливом КМТ та АМТ у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=45)	2 група (n=45)	3 група (n=35)
ОТ, см до/після лікування	$95,4 \pm 0,74$ $92,8 \pm 0,80^*$	$96,3 \pm 0,71$ $93,8 \pm 0,79^*$	$97,5 \pm 0,68$ $95,2 \pm 0,61^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,7 %	↓2,5 %	↓2,4%
ІМТ до/після лікування	$30,9 \pm 0,22$ $30,1 \pm 0,24^*$	$31,4 \pm 0,28$ $30,6 \pm 0,27^*$	$32,0 \pm 0,31$ $31,1 \pm 0,32^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,4 %	↓2,5 %	↓2,5 %
САТ, мм рт.ст. до/після лікування	$154 \pm 1,5$ $144,3 \pm 1,3^*$	$153 \pm 1,6$ $144 \pm 1,6^*$	$155 \pm 1,4$ $146,2 \pm 1,2^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓6 %	↓5,8 %	↓5,7 %
ДАТ, мм рт.ст. до/після лікування	$87,2 \pm 0,9$ $82,5 \pm 0,9^*$	$86,3 \pm 1,1$ $81,7 \pm 0,6^*$	$88,1 \pm 1,0$ $83,7 \pm 0,9^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓5,4 %	↓5,3 %	↓5,0 %
Інсулін, мкОд/мл до/після лікування	$14,6 \pm 0,31$ $13,1 \pm 0,2^*$	$14,7 \pm 0,4$ $13,4 \pm 0,3^*$	$14,9 \pm 0,7$ $13,9 \pm 0,4^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓10 %	↓9 %	↓7 %
Індекс НОМА до/після лікування	$3,66 \pm 0,04$ $3,26 \pm 0,02^*$	$3,73 \pm 0,03$ $3,25 \pm 0,02^*$	$3,90 \pm 0,04$ $3,51 \pm 0,03^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓12 %	↓13 %	↓10 %
Лептин, ж, до/після лікування	$16,2 \pm 0,4$ $12,9 \pm 0,3^*$	$19,4 \pm 0,5$ $15,7 \pm 0,4^*$	$22,7 \pm 0,4$ $18,8 \pm 0,3^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓20,2%	↓19 %	↓17 %
Лептин, ч, до/після лікування	$5,4 \pm 0,3$ $4,4 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,6$ $5,7 \pm 0,5^*$	$7,2 \pm 0,5$ $6,1 \pm 0,5^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓19,6 %	↓16,3 %	↓15,8 %

Примітка.* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$).

Покращувалась чутливість тканин до інсуліну, про що свідчило зниження рівня інсуліну та індекса НОМА, знижувався вміст АДМА (в середньому на 27% в порівнянні з вижидним рівнем). Зниження рівня лептину, що досягнуте, справляло позитивний вплив на інтенсивність запального процесу та перебіг ОА. Слід відмітити, що спостерігалась тенденція до більш значного зниження ОТ та ІМТ, а також рівнів інсуліну, лептину та індексу НОМА у хворих 1-ї групи в порівнянні з 3-ю.

4.5 Кріомагнітотерапія та диадинамотерапія у відновлювальному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі

Застосування поєднання КМТ на колінні суглоби та ДДТ на передню та бічну черевну стінку у хворих на ОА при МС забезпечувало виражений знеболюючий ефект, збільшення рухливості та покращення якості життя за всіма показниками. Максимальний знеболюючий ефект спостерігався у хворих 1-ї та 2-ї груп за наявності синовіту (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12

Вплив КМТ та ДДТ на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС ($M \pm m$)

Показник	1 група (n=100)	2 група (n=94)	3 група (n=36)
Біль за ВАШ до/після лікування	$2,5 \pm 0,3$ $1,3 \pm 0,2$ *	$3,7 \pm 0,3$ $2,4 \pm 0,2$ *	$4,9 \pm 0,5$ $3,4 \pm 0,4$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓48%	↓35%	↓31%
Індекс Лекена до/після лікування	$6,2 \pm 0,9$ $2,7 \pm 0,7$ *	$7,3 \pm 0,9$ $4,0 \pm 0,5$ *	$11,3 \pm 1,1$ $7,3 \pm 0,9$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓56%	↓45%	↓34%
Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$2,9 \pm 0,3$ $1,9 \pm 0,1$ *	$3,5 \pm 0,3$ $2,0 \pm 0,1$ *	$6,1 \pm 0,6$ $4,0 \pm 0,5$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓34%	↓43%	↓34%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Аналіз даних антропометричного дослідження та ІР показав (таблиця 4.13), що в усіх групах спостерігалось достовірне зниження ОТ та ІМТ.

Таблиця 4.13

Динаміка метаболічних чинників ризику та адипокінів під впливом КМТ та ДДТ у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=100)	2 група (n=94)	3 група (n=36)
ОТ, см до/після лікування	$95,4 \pm 0,94$ $92,6 \pm 0,90^*$	$96,2 \pm 0,81$ $93,5 \pm 0,79^*$	$97,5 \pm 0,88$ $95,0 \pm 0,81^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,9 %	↓2,8 %	↓2,6%
ІМТ до/після лікування	$30,9 \pm 0,31$ $30,1 \pm 0,29^*$	$31,3 \pm 0,31$ $30,4 \pm 0,27^*$	$31,7 \pm 0,41$ $30,9 \pm 0,35^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,6 %	↓2,9 %	↓2,7 %
САТ, мм рт.ст. до/після лікування	$149 \pm 1,5$ $142,3 \pm 1,3^*$	$147 \pm 1,6$ $140 \pm 1,6^*$	$146 \pm 1,4$ $139 \pm 1,2^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓4,5 %	↓4,8 %	↓4,8 %
ДАТ, мм рт.ст. до/після лікування	$87,1 \pm 0,9$ $83,2 \pm 0,9^*$	$86,1 \pm 1,1$ $82,4 \pm 0,6^*$	$88 \pm 1,0$ $84,7 \pm 0,9^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓4,4 %	↓4,3 %	↓3,8 %
Інсулін, мкОд/мл до/після лікування	$14,4 \pm 0,31$ $12,7 \pm 0,2^*$	$14,2 \pm 0,4$ $12,8 \pm 0,3^*$	$14,6 \pm 0,7$ $13,6 \pm 0,5^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓12 %	↓10 %	↓7 %
Індекс НОМА до/після лікування	$3,66 \pm 0,04$ $3,11 \pm 0,02^*$	$3,74 \pm 0,03$ $3,18 \pm 0,02^*$	$3,89 \pm 0,04$ $3,44 \pm 0,03^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓15 %	↓15 %	↓13 %
Лептин, ж, до/після лікування	$16,2 \pm 0,4$ $12,1 \pm 0,3^*$	$19,4 \pm 0,5$ $15,5 \pm 0,4^*$	$22,7 \pm 0,4$ $18,6 \pm 0,3^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓24,7%	↓20 %	↓18 %
Лептин, ч, до/після лікування	$5,5 \pm 0,3$ $4,2 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,6$ $5,7 \pm 0,5^*$	$7,3 \pm 0,7$ $6,0 \pm 0,5^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓23,6 %	↓17,4 %	↓17,8 %

Примітка.* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Після лікування у хворих в групі застосування КМТ та ДДТ спостерігалось достовірне співставиме зниження САТ та ДАТ у хворих всіх груп (САТ знижалося на 6,1- 7 мм рт. ст., ДАТ – на 3,8- 4 мм рт.ст).

Покращувалась чутливість тканин до інсуліну, про що свідчило зниження рівня інсуліну та індекса НОМА, зменшувалась дисфункція ендотелію. Про що свідчило зниження вмісту АДМА на 36%) . Зниження рівня лептину, що досягнуте, справляє позитивний вплив на інтенсивність запального процесу та перебіг ОА. Слід відмітити, що спостерігалась тенденція до більш значного зниження ОТ та ІМТ, а також рівнів інсуліну, лептину та індексу НОМА у хворих 1-ї групи в порівнянні з 3-ю.

Аналіз впливу включення КМТ та ДДТ в комплексне лікування на стан клітинного та гуморального імунітету показав (таблиця 4.14), що спостерігалась виражена позитивна динаміка показників клітинного та гуморального імунітету, що полягала в підвищенні зниженого вмісту CD3+-лімфоцитів, нормалізації порушеного співвідношення регуляторних субпопуляцій лімфоцитів. Цей фактор сприяв зменшенню інтенсивності запалення та аутоімунного процесу (зниження ШОЕ, вмісту СРБ, ЦІК та ІЛ-1). ДДТ потенціювала позитивний вплив КМТ на стан клітинного імунітету та маркери запалення (зниження ШОЕ, рівнів ЦІК, С-РБ та ІЛ-1 при поєднаному застосуванні КМТ та ДДТ було більше виражене, ніж при застосуванні лише КМТ). Можливо, це можна пояснити позитивним впливом на функціонування клітин імунної системи зниження ІР та рівня лептину, які досягаються за допомогою застосування ДДТ.

Зменшення імунодефіциту, характерного для МС (зменшення вмісту CD3+-лімфоцитів, причому в першу чергу відбувається зменшення вмісту CD8+-лімфоцитів, що більш чутливі до негативних зовнішніх та внутрішніх впливів) та нормалізація співвідношення регуляторних субпопуляцій лімфоцитів призводить до зменшення інтенсивності продукції прозапальних цитокінів (зокрема, ІЛ-1 та ІЛ-6). С-РБ, що синтезується в печінці під впливом ІЛ-6, є маркером активності останнього і динаміка вмісту СРБ

Таблиця 4.14

Вплив КМТ та ДДТ на імунний статус хворих (динаміка та напрям зміни показника, %) (M ± m)

Показник	1 група (n=100)	2 група (n=94)	3 група (n=36)
CD3+ -лімфоцити, ×10 ⁹ До/після лікування	<u>0,402 ± 0,010</u> 0,472 ± 0,011*	<u>0,415 ± 0,015</u> 0,486 ± 0,014*	<u>0,389 ± 0,013</u> 0,447 ± 0,015*
Характер та інтенсивність зміни, %	↑18%	↑17%	↑15%
CD3+ -лімфоцити, %, до/після лікування	<u>30,3 ± 2,5</u> 36,4 ± 1,9*	<u>31,2 ± 2,9</u> 37,1 ± 2,2*	<u>28,9 ± 2,7</u> 33,8 ± 2,1
Характер та інтенсивність зміни, %	↑20%	↑19%	↑17%
CD4+ лімфоцити, %, до/після лікування	<u>17,3 ± 2,9</u> 19,1 ± 2,5	<u>19,2 ± 2,6</u> 21,1 ± 2,1	<u>18,2 ± 2,1</u> 20,1 ± 1,9
Характер та інтенсивність зміни, %	↑12%	↑10%	↑10%
CD8+ лімфоцити, %, до/після лікування	<u>13,0 ± 0,7</u> 16,0 ± 0,6*	<u>12,6 ± 0,3</u> 15,7 ± 0,2*	<u>10,7 ± 0,5</u> 13,5 ± 0,4*
Характер та інтенсивність зміни, %	↑23%	↑23%	↑23%
ШОЕ, мм/год, до/після лікування	<u>8,5 ± 0,05</u> 6,8 ± 0,04*	<u>9,9 ± 0,05</u> 8,0 ± 0,07*	<u>10,6 ± 0,09</u> 9,0 ± 0,07*
Характер та інтенсивність зміни, %	↓20%	↓19%	↓15%
ЦіК, у.о., до/після лікування	<u>142,6 ± 1,3</u> 105,6 ± 1,1*	<u>154,3 ± 1,1</u> 118,9 ± 1,3*	<u>156,5 ± 1,3</u> 123,4 ± 0,9*
Характер та інтенсивність зміни, %	↓26%	↓23%	↓21%
Ig G, г/л, до/після лікування	<u>9,7 ± 0,5</u> 7,9 ± 0,4*	<u>10,1 ± 0,6</u> 8,4 ± 0,5*	<u>11,9 ± 0,4</u> 10,2 ± 0,3 *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓19%	↓17%	↓14%
СРБ, мг/мл, до/після лікування	<u>7,8 ± 0,2</u> 6,3 ± 0,1*	<u>7,9 ± 0,1</u> 6,6 ± 0,3*	<u>9,2 ± 0,2</u> 7,7 ± 0,3*
Характер та інтенсивність зміни, %	↓19%	↓17%	↓16%
ІІ-1, пг/мл, до/після лікування	<u>7,6 ± 0,5</u> 6,0 ± 0,3*	<u>8,1 ± 0,4</u> 6,6 ± 0,4*	<u>8,4 ± 0,6</u> 7,0 ± 0,5*
Характер та інтенсивність зміни, %	↓20%	↓19%	↓17%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$).

пов'язана з динамікою вмісту ІЛ-6, тобто зниження вмісту СРБ може свідчити про зниження вмісту та активності ІЛ-6.

Прозапальні цитокіни активізують матриксні металопротеїнази, що приймають безпосередню участь в деградації суглобового хряща при ОА. Таким чином, застосування комплексної терапії з включенням медикаментів, КМТ на колінні суглоби та ДДТ, АМТ на передню та бічну черевну стінку, може справити позитивний вплив на перебіг ОА при МС за рахунок пригнічення синтезу прозапальних цитокінів.

Оскільки запалення є доведеним фактором, що погіршує якість життя та сприяє прогресуванню ураження суглобового хряща при ОА, зменшення інтенсивності запального процесу справляє позитивний вплив не лише на больовий синдром і якість життя, а й сповільнює прогресування ураження суглобового хряща при ОА.

4.6 Медикаментозне лікування у на остеоартроз при метаболічному синдромі

Медикаментозне лікування справляло достовірний позитивний вплив на больовий синдром та якість життя у досліджуваних хворих, причому максимальний знеболюючий ефект при меншій дозі диклофенаку (25 мг/добу) спостерігався у хворих 1-ї групи. Зі зростанням рентгенологічної стадії ОА знеболюючий ефект лікування ставав менш вираженим і досягав мінімального рівня у хворих 4-ї групи (таблиця 4.15). Співставлення інтенсивності зниження болю за ВАШ, індекса Лекена та індекса EuroQol-5D під впливом медикаментозного лікування показало, що застосування НПЗП має добрий знеболюючий ефект (зниження інтенсивності болю за ВАШ на 16-22%), та призводить до покращення якості життя (зниження індексів Лекена та EuroQol-5D на 23-42% та 20-28% відповідно).

Таблиця 4.15

Вплив медикаментозного лікування на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=20)
Біль за ВАШ до/після лікування	$2,5 \pm 0,3$ $1,9 \pm 0,1$ *	$3,7 \pm 0,2$ $3,1 \pm 0,2$ *	$4,9 \pm 0,3$ $4,1 \pm 0,2$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓22%	↓16%	↓15%
Індекс Лекена до/після лікування	$6,2 \pm 0,9$ $3,7 \pm 0,7$ *	$7,3 \pm 0,9$ $5,3 \pm 0,6$ *	$11,5 \pm 1,0$ $8,6 \pm 0,9$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓42%	↓27%	↓26%
Індекс EuroQol-5D до/після лікування	$2,9 \pm 0,1$ $2,1 \pm 0,1$ *	$3,5 \pm 0,3$ $2,6 \pm 0,1$ *	$5,9 \pm 0,7$ $4,7 \pm 0,5$ *
Характер та інтенсивність зміни, %	↓28%	↓26%	↓21%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Під впливом медикаментозного лікування достовірної динаміки антропометричних чинників ризику не спостерігалось (таблиця 4.16).

Коливання ОТ та ІМТ в досліджуваних групах склали 0,8 – 1,1% від вихідного рівня без достовірності відмінності до та після лікування. Не відбувалось зменшення рівня лептину, інсуліну та індексу НОМА. ШОЕ, вміст ЦК, СРБ та АДМА (на 27% порівняно з вихідним рівнем) під впливом медикаментозного лікування зменшувались (таблиця 4.17), а достовірної динаміки вмісту ІЛ-1 не спостерігалось. Інтенсивність зменшення вмісту маркерів запалення була приблизно однакова в усіх групах.

Таблиця 4.16

Динаміка антропометричних показників, ІР та лептину під впливом медикаментозної терапії хворих на ОА при МС (% та напрям зміни) ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=20)
ОТ, см до/після лікування	$95,3 \pm 0,93$ $94,4 \pm 0,92$	$96,2 \pm 0,81$ $95,2 \pm 0,80$	$97,4 \pm 0,88$ $96,5 \pm 0,82$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓1,0 %	↓1,1 %	↓0,9%
ІМТ до/після лікування	$30,9 \pm 0,32$ $30,6 \pm 0,28$	$31,4 \pm 0,31$ $31,1 \pm 0,29$	$31,9 \pm 0,41$ $31,6 \pm 0,37$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓1,0 %	↓1,0 %	↓0,8 %
САТ, мм рт.ст. до/після лікування	$149,5 \pm 1,5$ $143,9 \pm 1,3$	$147,3 \pm 1,6$ $141,5 \pm 1,1$	$146,3 \pm 1,1$ $141,4 \pm 1,0$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓3,7 %	↓3,8 %	↓3,3 %
ДАТ, мм рт.ст. до/після лікування	$87,2 \pm 0,9$ $85,4 \pm 0,7$	$86,2 \pm 1,1$ $84,3 \pm 0,6$	$88,1 \pm 1,0$ $86,1 \pm 0,8$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓2,1 %	↓2,2 %	↓2,3 %
Інсулін, мкОд/мл до/після лікування	$14,3 \pm 0,3$ $13,7 \pm 0,2$	$14,4 \pm 0,4$ $13,9 \pm 0,3$	$14,7 \pm 0,6$ $14,2 \pm 0,5$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓4 %	↓3,2 %	↓3,1 %
Індекс НОМА до/після лікування	$3,66 \pm 0,03$ $3,54 \pm 0,02$	$3,74 \pm 0,01$ $3,63 \pm 0,02$	$3,91 \pm 0,02$ $3,82 \pm 0,03$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓3,3 %	↓2,9 %	↓2,2 %
Лептин, пг/мл ж, до/після лікування	$16,1 \pm 0,4$ $15,5 \pm 0,3$	$19,3 \pm 0,3$ $18,7 \pm 0,4$	$22,6 \pm 0,3$ $21,8 \pm 0,5$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓4,0%	↓3 %	↓3,5 %
Лептин, пг/мл ч, до/після лікування	$5,6 \pm 0,3$ $5,4 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,6$ $6,6 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,7$ $6,9 \pm 0,5$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓4,1 %	↓3,1 %	↓3,4 %

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Вплив медикаментозної терапії на маркери запалення
(динаміка та напрям зміни показника, %) ($M \pm m$).

Показник	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=20)
ШОЕ, мм/год, до/після лікування	$8,5 \pm 0,05$ $7,5 \pm 0,04^*$	$9,9 \pm 0,05$ $8,8 \pm 0,07^*$	$10,6 \pm 0,09$ $9,4 \pm 0,07^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓12%	↓11%	↓11%
ЦІК, у.о., до/після лікування	$142,6 \pm 1,2$ $128,4 \pm 1,1^*$	$154,3 \pm 1,1$ $137,4 \pm 1,3^*$	$156,4 \pm 1,3$ $142,4 \pm 0,9^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓10%	↓11%	↓9%
СРБ, мг/мл, до/після лікування	$7,8 \pm 0,2$ $7,1 \pm 0,1^*$	$7,9 \pm 0,1$ $7,3 \pm 0,3^*$	$9,2 \pm 0,2$ $8,5 \pm 0,3^*$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓9%	↓8%	↓8%
ІЛ-1, пг/мл, до/після лікування	$7,6 \pm 0,5$ $7,2 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,6$ $7,6 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,6$ $8,0 \pm 0,5$
Характер та інтенсивність зміни, %	↓5%	↓6%	↓5%

Примітка:* - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$)

Таким чином, застосування медикаментозної терапії зменшує інтенсивність больового синдрому та покращує якість життя (зменшення болю за ВАШ, індексів Лекена та EuroQol-5D), знижує вміст маркерів запалення, не справляючи достовірного впливу на метаболічні чинники ризику, інсулінрезистентність, вміст лептину та ІЛ-1.

Включення в комплексне лікування ДДТ має виражений вплив на метаболічні чинники ризику (ОТ та ІМТ), сприяє корекції ІР та зменшенню вмісту лептину (з достовірною відмінністю від медикаментозного лікування), менш значно впливаючи на АТ та больовий синдром (недостовірна відмінність від медикаментозного лікування).

Застосування АМТ в комплексному лікуванні також корегує метаболічні чинники ризику (ОТ та ІМТ), ІР та сприяє значному зниженню АТ з достовірною відмінністю від медикаментозного лікування, менше впливаючи на больовий синдром та якість життя.

Включення КМТ в комплексне лікування мало виражений знеболюючий ефект (зменшення болю майже в 2 рази більше, ніж в групі медикаментозної терапії) та сприяло покращенню якості життя, зниженню вмісту маркерів запалення, зокрема ІЛ-1, на вміст якого достовірно не впливає медикаментозне лікування, не впливаючи достовірно на метаболічні чинники ризику (відмінність від групи медикаментозної терапії недостовірна).

Поєднане включення КМТ та АМТ в комплексне лікування потенціувало позитивні ефекти обох процедур: виражене зниження інтенсивності больового синдрому, покращення якості життя, корекція компонентів метаболічного синдрому (достовірна відмінність від медикаментозного лікування).

Поєднане застосування КМТ та ДДТ сприяло багатовекторній корекції проявів коморбідної патології – зменшенню інтенсивності болю, корекції метаболічних чинників ризику та маркерів запалення з достовірною відмінністю від медикаментозного лікування за показниками болю, індексами, що визначають якість життя, компонентами МС (ОТ, ІМТ, САТ і ДАТ), вмістом адипокінів і маркерів запалення.

4.7. Віддалені результати застосування диадинамотерапії, ампліпульстерапії, кріомагнітотерапії, поєднання кріомагнітотерапії, диадинамотерапії та ампліпульстерапії в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

При застосуванні ДДТ спостерігався відстрочений ефект у вигляді подальшого зниження інтенсивності болю та покращення показників якості життя. Через 3 міс спостерігалось подальше зменшення болю за ВАШ індексів Лекена та EuroQol-5D (таблиця 4.18), причому зниження показників болю за ВАШ, індексів Лекена та EuroQol-5D додатково складало 25-30% від вихідного рівня. Потім інтенсивність болю починала поступово збільшуватись і через 12 міс достовірно не відрізнялась від вихідного. На протязі 6 міс зберігалось зниження вмісту інсуліну, лептину та індексу НОМА (таблиця 4.19). Потім показники вертались до вихідного рівня.

Таблиця 4.18

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням ДДТ на больовий синдром та якість життя ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 1 (n=15)	Група (n=15)	Група 3(n=15)
Біль за ВАШ	Початковий	1,95 \pm 0,08	3,03 \pm 0,09	4,24 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,35 \pm 0,04*	2,33 \pm 0,02*	3,87 \pm 0,03*
	Через 6 міс	1,66 \pm 0,2*	2,12 \pm 0,06*	3,31 \pm 0,1*
	Через 12 міс	1,83 \pm 0,03	2,85 \pm 0,04	3,95 \pm 0,05
	Через 24 міс	1,87 \pm 0,02	2,96 \pm 0,02	4,19 \pm 0,03
Індекс Лекена	Початковий	3,60 \pm 0,04	5,30 \pm 0,06	8,30 \pm 0,03
	Через 3 міс	2,39 \pm 0,03*	4,35 \pm 0,03*	6,34 \pm 0,01*
	Через 6 міс	1,82 \pm 0,04*	3,51 \pm 0,02*	5,60 \pm 0,04*
	Через 12 міс	2,95 \pm 0,02	4,84 \pm 0,04	7,87 \pm 0,05
	Через 24 міс	3,56 \pm 0,01	5,20 \pm 0,02	8,26 \pm 0,01
Індекс EuroQol-5D	Початковий	2,10 \pm 0,03	2,60 \pm 0,04	4,83 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,86 \pm 0,04*	2,23 \pm 0,05*	4,11 \pm 0,04*
	Через 6 міс	1,63 \pm 0,03*	1,92 \pm 0,03*	3,70 \pm 0,03*
	Через 12 міс	1,99 \pm 0,05	2,35 \pm 0,05	4,57 \pm 0,04
	Через 24 міс	2,05 \pm 0,02	2,51 \pm 0,02	4,69 \pm 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Збегігалось досягнуте після лікування зниження САТ та ДАТ. Зниження ІР, що проявлялось у зниженні вмісту інсуліну, індексу НОМА та зниження вмісту лептину мало позитивний вплив на компоненти МС: ОТ та ІМТ, САТ, ДАТ, а також вміст атерогенних ліпідів. Причому спостерігався відстрочений ефект на ІР та вміст лептину на протязі 3-6 міс з моменту закінчення курсу лікування з включенням ДДТ.

Таблиця 4.19

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням ДДТ на компоненти МС та вміст адипокінів ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
ОТ, см	вихідний	92,3 \pm 0,58	93,4 \pm 0,43	94,5 \pm 0,44
	3 міс	91,8 \pm 0,49	92,7 \pm 0,35	94,0 \pm 0,41
	6 міс	90,6 \pm 0,44*	91,9 \pm 0,39*	93,9 \pm 0,53*
	12 міс	90,9 \pm 0,51	92,1 \pm 0,41	94,0 \pm 0,38
	24 міс	91,1 \pm 0,47	92,2 \pm 0,45	94,1 \pm 0,32
ІМТ, кг/м ²	вихідний	30,1 \pm 0,25	30,4 \pm 0,33	30,9 \pm 0,43
	3 міс	29,6 \pm 0,23	29,7 \pm 0,27	30,5 \pm 0,23
	6 міс	28,9 \pm 0,27*	29,3 \pm 0,29*	30,0 \pm 0,31*
	12 міс	29,3 \pm 0,31	29,5 \pm 0,30	30,9 \pm 0,26
	24 міс	29,4 \pm 0,32	29,6 \pm 0,32	31,0 \pm 0,27
Лептин, пг/мл	Вихідний	12,5 \pm 0,6	15,5 \pm 0,5	18,7 \pm 0,3
	3 міс	11,1 \pm 0,4*	14,3 \pm 0,4*	15,6 \pm 0,2*
	6 міс	10,3 \pm 0,3*	14,1 \pm 0,1*	14,9 \pm 0,4*
	12 міс	13,9 \pm 0,1	15,0 \pm 0,7	17,3 \pm 0,7
Інсулін, мкОД/мл	Вихідний	12,7 \pm 0,4	12,9 \pm 0,3	13,5 \pm 0,4
	3 міс	11,6 \pm 0,3*	11,6 \pm 0,5*	12,5 \pm 0,2*
	6 міс	11,5 \pm 0,2*	11,4 \pm 0,6*	12,4 \pm 0,2*
	12 міс	11,9 \pm 0,5	12,0 \pm 0,4	13,1 \pm 0,2
Індекс НОМА	Вихідний	3,11 \pm 0,01	3,20 \pm 0,04	3,44 \pm 0,02
	3 міс	2,96 \pm 0,03*	2,89 \pm 0,03*	3,11 \pm 0,03*
	6 міс	2,87 \pm 0,04*	2,87 \pm 0,02*	2,89 \pm 0,04*
	12 міс	3,09 \pm 0,02	3,06 \pm 0,03	3,38 \pm 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Через 1 та 3 міс спостерігалось значне зниження вмісту ЗХС та ТГ, що зберігалось на протязі всього періоду спостереженням(таблиця 4.20). В цій же групі через 3 міс спостерігалось достовірне зниження ТКІМ сонної артерії, що зберігалось на протязі всього дослідження (в середньому на 5% в порівнянні з вихідним роівнем).

Таблиця 4.20

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням ДДТ на вміст ліпідів ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
ЗХС, ммоль/л	Вихідний	5,8 \pm 0,1	5,7 \pm 0,2	6,0 \pm 0,02
	Через 3 міс	4,9 \pm 0,2*	4,95 \pm 0,1*	5,4 \pm 0,04*
	Через 6 міс	4,8 \pm 0,1*	4,9 \pm 0,09*	5,2 \pm 0,04*
	Через 12 міс	4,9 \pm 0,06*	5,0 \pm 0,1*	5,2 \pm 0,04*
	Через 24 міс	5,0 \pm 0,07*	5,1 \pm 0,07*	5,3 \pm 0,04*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Вихідний	1,19 \pm 0,06	1,16 \pm 0,05	1,15 \pm 0,04
	Через 3 міс	1,20 \pm 0,03	1,19 \pm 0,03	1,16 \pm 0,04
	Через 6 міс	1,21 \pm 0,04	1,20 \pm 0,01	1,17 \pm 0,04
	Через 12 міс	1,20 \pm 0,06	1,20 \pm 0,02	1,16 \pm 0,04
	Через 24 міс	1,23 \pm 0,05	1,20 \pm 0,04	1,18 \pm 0,04
ТГ, ммоль/л	Вихідний	1,91 \pm 0,03	2,10 \pm 0,01	2,17 \pm 0,04
	Через 3 міс	1,41 \pm 0,02*	1,56 \pm 0,02*	1,67 \pm 0,04*
	Через 6 міс	1,39 \pm 0,03*	1,54 \pm 0,04*	1,59 \pm 0,04*
	Через 12 міс	1,41 \pm 0,01*	1,57 \pm 0,03*	1,60 \pm 0,04*
	Через 24 міс	1,44 \pm 0,02*	1,59 \pm 0,02*	1,59 \pm 0,04*

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Тривале збереження зниження вмісту ЗХС та ТГ пов'язане з комплексним ефектом терапії з включенням аторвастатину та позитивним впливом ДДТ на вміст ліпідів. ДДТ справляла більш виражений вплив на показники лептин- та ІР, рівні ЗХС та ТГ, а також ТКІМ сонної артерії

При застосуванні АМТ інтенсивність больового синдрому через 3 міс мала тенденцію до зниження і зберігалась зниженою до 6 міс (таблиця 4.17). Через 12 міс інтенсивність болю починала зменшуватись, якість життя

погіршувалась. Через 24 міс інтенсивність больового синдрому досягала вихідного рівня, зберігалось погіршення показників якості життя (індексів Лекена та EuroQol-5D). Причому у хворих 1-ї та 2-ї груп знеболюючий ефект комплексного лікування з включенням АМТ був більш тривалим, ніж в 3-й групі. На протязі 3- 6 міс зберігалось зниження рівнів лептину, інсуліну та індексу НОМА (таблиця 4.22), однак до 12 міс їх рівні вертались до

Таблиця 4.21

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням АМТ на больовий синдром та показники якості життя ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 1(n=15)	Група 2(n=15)	Група 3(n=15)
Біль за ВАШ	Початковий	2,05 \pm 0,8	3,1 \pm 0,2	4,34 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,85 \pm 0,04*	2,33 \pm 0,02*	3,24 \pm 0,03*
	Через 6 міс	1,67 \pm 0,2*	2,62 \pm 0,06*	3,06 \pm 0,1*
	Через 12 міс	1,87 \pm 0,03*	2,95 \pm 0,04	4,13 \pm 0,05
	Через 24 міс	1,89 \pm 0,02	2,95 \pm 0,02	4,19 \pm 0,03
Індекс Лекена	Початковий	3,7 \pm 0,04	5,4 \pm 0,06	8,2 \pm 0,03
	Через 3 міс	3,39 \pm 0,03*	4,86 \pm 0,03*	7,44 \pm 0,01*
	Через 6 міс	3,32 \pm 0,04*	4,21 \pm 0,02*	7,32 \pm 0,04*
	Через 12 міс	3,53 \pm 0,02*	4,64 \pm 0,04*	7,77 \pm 0,05*
	Через 24 міс	3,6 \pm 0,01	5,3 \pm 0,02	8,10 \pm 0,01
Індекс EuroQol-5D	Початковий	2,1 \pm 0,03	2,7 \pm 0,04	4,6 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,56 \pm 0,04*	1,69 \pm 0,05*	3,52 \pm 0,04*
	Через 6 міс	1,43 \pm 0,03*	1,62 \pm 0,03*	3,45 \pm 0,03*
	Через 12 міс	1,68 \pm 0,05	1,89 \pm 0,05*	3,87 \pm 0,04*
	Через 24 міс	2,35 \pm 0,02	2,62 \pm 0,02*	4,29 \pm 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

вихідних. Більш значним та тривалим було зниження вмісту лептину, інсуліну та індексу НОМА у хворих 1-ї групи тривалість та інтенсивність зниження вмісту цих речовин в 2-й та 3-й групах була дещо меншою.

Через 1 та 3 міс в цій групі спостерігалось зниження вмісту ЗХС та ТГ, що потім зберігалось на протязі всього періоду спостереження. Це обумовлене позитивним впливом поєднання застосування аторвастатину та АМТ, що сприяє зменшенню вмісту атерогенних ліпідів. Через 3 міс

нижувалась ТКІМ сонної артерії (на 4% від вихідного рівня). На протязі всього періоду спостереження реєструвалось зниження рівнів САТ та ДАТ з тенденцією до підвищення через 12 міс, що свідчить про відстрочений позитивний вплив включення АМТ в комплексне лікування на АТ.

Таблиця 4.22

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням АМТ на компоненти МС та вміст адипокінів ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
ОТ, см	вихідний	92,3 \pm 0,58	93,4 \pm 0,43	94,5 \pm 0,40
	3 міс	91,9 \pm 0,49	92,7 \pm 0,35	94,3 \pm 0,43
	6 міс	90,7 \pm 0,44*	92,3 \pm 0,39*	93,9 \pm 0,51*
	12 міс	91,9 \pm 0,51	92,4 \pm 0,41	94,4 \pm 0,38
	24 міс	91,6 \pm 0,47	92,6 \pm 0,45	94,5 \pm 0,31
ІМТ, кг/м ²	вихідний	30,1 \pm 0,25	30,4 \pm 0,33	30,9 \pm 0,43
	3 міс	29,7 \pm 0,23	29,7 \pm 0,27	30,6 \pm 0,23
	6 міс	28,9 \pm 0,27*	29,5 \pm 0,29*	30,1 \pm 0,31*
	12 міс	29,4 \pm 0,31	29,6 \pm 0,30	30,9 \pm 0,26
	24 міс	29,6 \pm 0,32	29,8 \pm 0,32	31,0 \pm 0,27
Лептин, пг/мл	Вихідний	12,5 \pm 0,6	15,5 \pm 0,5	18,7 \pm 0,2
	3 міс	11,3 \pm 0,4*	14,5 \pm 0,4*	16,7 \pm 0,2*
	6 міс	10,5 \pm 0,3*	14,4 \pm 0,1*	16,0 \pm 0,4*
	12 міс	12,6 \pm 0,1	15,1 \pm 0,7	17,5 \pm 0,3
Інсулін, мкОД/мл	Вихідний	12,7 \pm 0,4	12,9 \pm 0,3	13,5 \pm 0,2
	3 міс	11,8 \pm 0,3*	11,7 \pm 0,5*	12,6 \pm 0,2*
	6 міс	11,6 \pm 0,2*	11,5 \pm 0,6*	12,6 \pm 0,2*
	12 міс	11,9 \pm 0,5	12,1 \pm 0,4	13,2 \pm 0,2
Індекс НОМА	Вихідний	3,11 \pm 0,01	3,20 \pm 0,04	3,44 \pm 0,02
	3 міс	2,99 \pm 0,03*	2,92 \pm 0,03*	3,12 \pm 0,03*
	6 міс	2,89 \pm 0,04*	2,90 \pm 0,02*	2,91 \pm 0,04*
	12 міс	3,09 \pm 0,02	3,06 \pm 0,03	3,39 \pm 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Спостереження за інтенсивністю больового синдрому після застосування КМТ показало збереження досягнутого знеболюючого ефекту в усіх групах на протязі 3 міс після закінчення лікування (таблиця 4.23). Через 6 міс

інтенсивність болювого синдрому починала збільшуватись і залишалась такою на протязі всього періоду спостереження.

Тобто, знеболюючий та протизапальний ефекти КМТ добре виражені, але мають невелику тривалість, що потребує в подальшому прийому НПЗП або проведення повторних курсів комплексного лікування.

Таблиця 4.23

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ на біль та якість життя ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 1(n=15)	Група 2(n=15)	Група 3(n=15)
Біль за ВАШ	Початковий	1,45 \pm 0,08	2,45 \pm 0,06	3,44 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,35 \pm 0,04*	1,83 \pm 0,02*	2,84 \pm 0,03*
	Через 6 міс	1,37 \pm 0,2*	1,97 \pm 0,06*	2,95 \pm 0,1*
	Через 12 міс	1,41 \pm 0,03	2,35 \pm 0,04	3,43 \pm 0,05
	Через 24 міс	1,40 \pm 0,02	2,23 \pm 0,02	3,42 \pm 0,03
Індекс Лекена	Початковий	3,02 \pm 0,04	4,12 \pm 0,06	8,42 \pm 0,03
	Через 3 міс	2,39 \pm 0,03*	3,87 \pm 0,03*	7,64 \pm 0,01*
	Через 6 міс	2,52 \pm 0,04*	3,91 \pm 0,02*	7,90 \pm 0,04*
	Через 12 міс	2,75 \pm 0,02	3,84 \pm 0,04	7,87 \pm 0,05
	Через 24 міс	2,86 \pm 0,01	3,93 \pm 0,02	7,90 \pm 0,01
Індекс EuroQol-5D	Початковий	1,85 \pm 0,03	2,04 \pm 0,04	4,43 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,62 \pm 0,04*	1,62 \pm 0,05*	3,71 \pm 0,04*
	Через 6 міс	1,67 \pm 0,03*	1,73 \pm 0,03*	3,79 \pm 0,03*
	Через 12 міс	1,71 \pm 0,05	1,79 \pm 0,05	3,87 \pm 0,04
	Через 24 міс	1,75 \pm 0,02	1,81 \pm 0,02	3,89 \pm 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Вміст маркерів запалення (ШОЕ, ЦІК СРБ та ІЛ-1) (таблиця 4.24) знижувався на протязі 3 міс, а в подальшому спостерігалось поступове збільшення ШОЕ, вмісту СРБ, ЦІК та ІЛ-1, і через 12 міс вміст ІЛ-1 достовірно не відрізнявся від вихідного рівня. Тобто, застосування КМТ має швидкий і інтенсивний, однак недостатньо тривалий протизапальний ефект.

Таблиця 4.24

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ на вміст маркерів запалення ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
ШОЕ, мм/год	вихідний	6,9 \pm 0,58	8,4 \pm 0,43	9,3 \pm 0,44
	3 міс	5,3 \pm 0,49*	6,7 \pm 0,35*	8,0 \pm 0,41*
	6 міс	5,7 \pm 0,44*	6,9 \pm 0,39*	7,9 \pm 0,53*
	12 міс	6,6 \pm 0,51	7,1 \pm 0,41	8,0 \pm 0,38
	24 міс	6,7 \pm 0,47	7,2 \pm 0,45	8,1 \pm 0,32
ЦК, у.о.	вихідний	106,8 \pm 1,2	120,4 \pm 1,3	125,2 \pm 0,9
	3 міс	102,6 \pm 0,23*	108,7 \pm 0,27*	113,8 \pm 0,23*
	6 міс	103,9 \pm 0,27*	109,3 \pm 0,29*	115,7 \pm 0,31
	12 міс	104,1 \pm 0,31*	113,4 \pm 0,30*	113,9 \pm 0,26*
	24 міс	103,3 \pm 0,32*	112,6 \pm 0,32	117,0 \pm 0,27
СРБ	вихідний	6,5 \pm 0,3	6,8 \pm 0,2	7,8 \pm 0,2
	3 міс	5,6 \pm 0,2*	5,6 \pm 0,3*	6,2 \pm 0,3*
	6 міс	5,7 \pm 0,3*	5,7 \pm 0,2*	6,1 \pm 0,3*
	12 міс	6,0 \pm 0,2	5,9 \pm 0,1*	6,6 \pm 0,4
	24 міс	6,2 \pm 0,2	6,0 \pm 0,1	6,8 \pm 0,3
ІЛ-1, пг/мл	Вихідний	6,1 \pm 0,5	6,7 \pm 0,4	7,2 \pm 0,3
	3 міс	5,7 \pm 0,9*	5,6 \pm 0,4*	5,9 \pm 0,2*
	6 міс	5,9 \pm 0,3*	6,1 \pm 0,1*	6,1 \pm 0,4*
	12 міс	6,0 \pm 0,1	6,3 \pm 0,7	6,7 \pm 0,2

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Застосування поєднання КМТ та АМТ справляло виражений та тривалий (до 6 міс) знеболюючий вплив, сприяло покращенню якості життя (таблиця 4.25), корекції компонентів МС, зменшенню лептин- та інсулін резистентності (таблиця 4.25) на протязі 6 міс, зниженню рівнів ЗХС та ТГ, що зберігалось на протязі всього періоду спостереження.

Спостерігалось зниження інтенсивності болю за ВАШ, індексів Лекена та EuroQol-5D на протязі 6 міс з подальшим незначним збільшенням інтенсивності болю за ВАШ та погіршенням показників якості життя.

Таблиця 4.25

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ та АМТ на біль та якість життя ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 1(n=15)	Група 2(n=15)	Група 3(n=15)
Біль за ВАШ	Початковий	1,45± 0,08	2,45± 0,06	3,44± 0,07
	Через 3 міс	1,32± 0,04*	1,81± 0,02*	2,82± 0,03*
	Через 6 міс	1,34± 0,2*	1,96± 0,06*	2,954± 0,1*
	Через 12 міс	1,41± 0,03	2,35± 0,04	3,42± 0,05
	Через 24 міс	1,40 ± 0,02	2,20± 0,02	3,42 ± 0,03
Індекс Лекена	Початковий	3,02± 0,04	4,12± 0,06	8,42± 0,03
	Через 3 міс	2,35± 0,03*	3,85± 0,03*	7,88± 0,01*
	Через 6 міс	2,51± 0,04*	3,92± 0,02*	7,90± 0,04*
	Через 12 міс	2,75± 0,02	3,84± 0,04	7,85± 0,05
	Через 24 міс	2,85 ± 0,01	3,91± 0,02	7,90± 0,01
Індекс EuroQol-5D	Початковий	1,85± 0,03	2,04± 0,04	4,43± 0,07
	Через 3 міс	1,60± 0,04*	1,60± 0,05*	3,70± 0,04*
	Через 6 міс	1,57± 0,03*	1,71± 0,03*	3,72± 0,03*
	Через 12 міс	1,71± 0,05	1,79± 0,05	3,86± 0,04
	Через 24 міс	1,74 ± 0,02	1,80± 0,02	3,88± 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Поєднане застосування КМТ та АМТ мало тривалий позитивний вплив на метаболічні чинники ризику та вміст адипокінів: лептину, інсуліну, індекс НОМА. Зниження ОТ та ІМТ, що досягло достовірності, спостерігалось після достовірного зниження вмісту лептину та інсуліну, що може свідчити про збільшення чутливості рецепторів тканин до інсуліну та лептину, що має сприятливі антропометричні ефекти, сприяє зниженню вмісту атерогенних ліпідів та маркерів запалення.

Таблиця 4.26

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ та АМТ на компоненти МС та вміст адипокінів ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
ОТ, см	вихідний	92,3 \pm 0,58	93,4 \pm 0,43	94,5 \pm 0,40
	3 міс	91,9 \pm 0,49	92,7 \pm 0,35	94,3 \pm 0,43
	6 міс	90,7 \pm 0,44*	92,3 \pm 0,39*	93,9 \pm 0,51*
	12 міс	91,9 \pm 0,51	92,4 \pm 0,41	94,4 \pm 0,38
	24 міс	91,6 \pm 0,47	92,6 \pm 0,45	94,5 \pm 0,31
ІМТ, кг/м ²	вихідний	30,1 \pm 0,25	30,4 \pm 0,33	30,9 \pm 0,43
	3 міс	29,7 \pm 0,23	29,7 \pm 0,27	30,6 \pm 0,23
	6 міс	28,9 \pm 0,27*	29,5 \pm 0,29*	30,1 \pm 0,31*
	12 міс	29,4 \pm 0,31	29,6 \pm 0,30	30,9 \pm 0,26
	24 міс	29,6 \pm 0,32	29,8 \pm 0,32	31,0 \pm 0,27
Лептин, пг/мл	Вихідний	12,5 \pm 0,6	15,5 \pm 0,5	18,7 \pm 0,2
	3 міс	11,3 \pm 0,4*	14,5 \pm 0,4*	16,7 \pm 0,2*
	6 міс	10,5 \pm 0,3*	14,4 \pm 0,1*	16,0 \pm 0,4*
	12 міс	12,6 \pm 0,1	15,1 \pm 0,7	17,5 \pm 0,3
Інсулін, мкОД/мл	Вихідний	12,7 \pm 0,4	12,9 \pm 0,3	13,5 \pm 0,2
	3 міс	11,8 \pm 0,3*	11,7 \pm 0,5*	12,6 \pm 0,2*
	6 міс	11,6 \pm 0,2*	11,5 \pm 0,6*	12,6 \pm 0,2*
	12 міс	11,9 \pm 0,5	12,1 \pm 0,4	13,2 \pm 0,2
Індекс НОМА	Вихідний	3,11 \pm 0,01	3,20 \pm 0,04	3,44 \pm 0,02
	3 міс	2,99 \pm 0,03*	2,92 \pm 0,03*	3,12 \pm 0,03*
	6 міс	2,89 \pm 0,04*	2,90 \pm 0,02*	2,91 \pm 0,04*
	12 міс	3,09 \pm 0,02	3,06 \pm 0,03	3,39 \pm 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Застосування поєднання КМТ та ДДТ в комплексному лікуванні хворих на ОА при МС сприяло вираженому та тривалому знеболюючому ефекту (таблиця 4.27), поліпшенню якості життя, тривалій корекції метаболічних чинників ризику, ІР та лептинрезистентності (таблиця 4.28, 4.29). Знеболюючий ефект комплексного лікування з включенням КМТ та ДДТ був не лише вираженим, а й досить тривалим – зниження болю за ВАШ, індексів Лекена та EuroQol-5D спостерігалось на протязі 3-6 міс з моменту проведення лікування.

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ та ДДТ на біль та якість життя ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 1(n=100)	Група 2(n=94)	Група 3(n=35)
Біль за ВАШ	Початковий	1,3 \pm 0,08	2,43 \pm 0,09	3,42 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,15 \pm 0,04*	1,83 \pm 0,02*	3,04 \pm 0,03*
	Через 6 міс	0,76 \pm 0,2*	1,52 \pm 0,06*	2,45 \pm 0,1*
	Через 12 міс	1,17 \pm 0,03*	1,75 \pm 0,04*	3,13 \pm 0,05*
	Через 24 міс	1,25 \pm 0,02	2,32 \pm 0,02	3,39 \pm 0,03
Індекс Лекена	Початковий	2,72 \pm 0,04	4,03 \pm 0,06	7,42 \pm 0,03
	Через 3 міс	2,39 \pm 0,03*	3,35 \pm 0,03*	6,34 \pm 0,01*
	Через 6 міс	1,92 \pm 0,04*	3,01 \pm 0,02*	5,50 \pm 0,04*
	Через 12 міс	2,15 \pm 0,02*	3,74 \pm 0,04*	6,67 \pm 0,05*
	Через 24 міс	2,69 \pm 0,01	3,93 \pm 0,02	7,49 \pm 0,01
Індекс EuroQol-5D	Початковий	1,89 \pm 0,03	2,1 \pm 0,04	4,1 \pm 0,07
	Через 3 міс	1,56 \pm 0,04*	2,24 \pm 0,05*	3,51 \pm 0,04*
	Через 6 міс	1,03 \pm 0,03*	2,02 \pm 0,03*	2,70 \pm 0,03*
	Через 12 міс	1,51 \pm 0,05*	2,49 \pm 0,05*	3,47 \pm 0,04*
	Через 24 міс	1,78 \pm 0,02	2,66 \pm 0,02	4,05 \pm 0,04

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Спостерігався тривалий позитивний вплив застосованого комплексу на рівень атерогенних ліпідів, стійке і тривале зниження вмісту ЗХС та ТГ з відсутністю достовірної динаміки ХС ЛПВЩ. Через 3 міс спостерігалось достовірне зниження ТКІМ сонної артерії в середньому на 5% (з $0,99 \pm 0,01$ мм до $0,96 \pm 0,01$ мм в 1-й групі, з $1,05 \pm 0,01$ мм до $1,01 \pm 0,01$ мм в 2-й групі, з $1,11 \pm 0,01$ мм до $1,04 \pm 0,01$ мм в 3-й групі), що свідчить про покращення стану судинної стінки під впливом застосованого комплексу.

Таблиця 4.28

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ та ДДТ на показники ліпидограми (М ± m).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=100)	2 група (n=94)	3 група (n=35)
ЗХС, ммоль/л	Вихідний	5,8 ± 0,1	5,7 ± 0,2	6,0 ± 0,02
	Через 3 міс	4,9 ± 0,2*	4,95 ± 0,1	5,4 ± 0,04*
	Через 6 міс	4,9 ± 0,1*	4,9 ± 0,09	5,2 ± 0,04*
	Через 12 міс	4,9 ± 0,06*	5,1 ± 0,1	5,2 ± 0,04*
	Через 24 міс	5,0 ± 0,07*	5,1 ± 0,07	5,3 ± 0,04*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Вихідний	1,19 ± 0,06	1,16 ± 0,05	1,15 ± 0,04
	Через 3 міс	1,20 ± 0,03	1,19 ± 0,03	1,16 ± 0,04
	Через 6 міс	1,22 ± 0,04	1,20 ± 0,01	1,16 ± 0,04
	Через 12 міс	1,21 ± 0,06	1,19 ± 0,02	1,16 ± 0,04
	Через 24 міс	1,23 ± 0,05	1,20 ± 0,04	1,19 ± 0,04
ТГ, ммоль/л	Вихідний	1,91 ± 0,03	2,10 ± 0,01	2,17 ± 0,04
	Через 3 міс	1,41 ± 0,02*	1,56 ± 0,02*	1,69 ± 0,03*
	Через 6 міс	1,40 ± 0,03*	1,55 ± 0,04*	1,61 ± 0,02*
	Через 12 міс	1,41 ± 0,01*	1,57 ± 0,03*	1,60 ± 0,05*
	Через 24 міс	1,43 ± 0,02*	1,59 ± 0,02*	1,59 ± 0,04*

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних (p < 0,05)

Таблиця 4.29

Віддалені результати впливу комплексного лікування з включенням КМТ та ДДТ на компоненти МС і вміст адипокінів (М ± m).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=100)	2 група (n=94)	3 група (n=35)
ОТ, см	вихідний	92,3 ± 0,58	93,4 ± 0,43	94,5 ± 0,44
	3 міс	91,8 ± 0,47	92,6 ± 0,35	94,0 ± 0,41
	6 міс	90,2 ± 0,44*	91,9 ± 0,39*	93,8 ± 0,53*
	12 міс	90,8 ± 0,51	92,3 ± 0,41	93,9 ± 0,38
	24 міс	91,2 ± 0,47	92,6 ± 0,45	94,1 ± 0,32
ІМТ, кг/м ²	вихідний	30,1 ± 0,25	30,4 ± 0,33	30,9 ± 0,43
	3 міс	29,5 ± 0,23	29,6 ± 0,27	30,4 ± 0,23
	6 міс	28,8 ± 0,27*	29,3 ± 0,29*	30,0 ± 0,31*
	12 міс	29,3 ± 0,31	29,7 ± 0,30	30,9 ± 0,26
	24 міс	29,2 ± 0,32	29,9 ± 0,32	31,1 ± 0,27

Продовження таблиці 4.29				
Лептин, пг/мл	Вихідний	12,5± 0,6	15,5 ± 0,5	18,7 ± 0,3
	3 міс	11,1 ± 0,4*	14,2 ± 0,4*	15,5 ± 0,2*
	6 міс	10,2 ± 0,3*	14,0± 0,1*	14,9 ± 0,4*
	12 міс	13,8 ± 0,1	14,9 ± 0,7	17,2 ± 0,7
Інсулін, мкОД/мл	Вихідний	12,7 ± 0,3	12,9 ± 0,3	13,5 ± 0,4
	3 міс	11,5 ± 0,3*	11,5± 0,4*	12,4 ± 0,1*
	6 міс	11,4 ± 0,2*	11,3 ± 0,6*	12,3 ± 0,2*
	12 міс	11,9 ± 0,5	12,1± 0,4	13,3±0,2
Індекс НОМА	Вихідний	3,11± 0,01	3,20± 0,04	3,44 ± 0,02
	3 міс	2,95 ± 0,03*	2,88± 0,03*	3,10 ± 0,03*
	6 міс	2,84 ± 0,04*	2,86 ± 0,02*	2,87 ± 0,04*
	12 міс	3,07 ± 0,02	3,04 ± 0,03	3,36 ± 0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей значень показника від вихідних ($p < 0,05$)

Таким чином, введення додатково в лікувальний комплекс ДДТ на ділянку передньої та бічної черевної стінки призводить до зменшення больового синдрому, покращення якості життя, зниження вмісту гострофазових запальних показників, лептину та ІР, а також сприяє корекції метаболічних чинників ризику (зменшенню ОТ та ІМТ), ендотеліальної дисфункції. Застосування АМТ справляє менший, ніж ДДТ, вплив на метаболічні чинники ризику, але більш значно знижує АТ (як САТ, так і ДАТ).

Включення в комплексну терапію хворих на ОА КМТ суттєво зменшує інтенсивність больового синдрому, покращує якість життя, зменшує концентрацію гострофазових запальних показників за рахунок анальгезуючого та протизапального ефектів процедур, а також сприяє зменшенню дисбалансу в клітинній ланці імунітету та продукції прозапальних цитокінів. Більш виражений позитивний ефект спостерігається у хворих з ранніми рентгенологічними стадіями ураження суглобів (1-а та 2-а).

Застосування поєднання КМТ та АМТ має добрий та тривалий знеболюючий ефект, покращує якість життя, знижує вираженість

метаболических факторов риска (способствует длительному снижению ОТ та ІМТ, уровню ЗХС та ТГ), уменьшает уровень лептина та инсулина. Такой лечебный комплекс дает возможность достичь коррекции АГ.

Сочетание КМТ та ДДТ в комплексном лечении больных на ОА при МС позволяет достоверно снизить интенсивность боли по ВАШ, альгофункциональный индекс Лекена; улучшить качество жизни по всем позициям шкалы EuroQol-5D, а также индекс EuroQol-5D. При этом в больных 1-й та 2-й групп позитивная динамика была больше выражена. Менее выраженным был обезболивающий эффект у больных 3-й группы.

Наблюдалось снижение ОТ та ІМТ, уменьшения ІР- уровней инсулина та индексу НОМА. Наблюдалось снижение уровня лептина, ТКІМ сонной артерии.

Во всех группах наблюдалось снижение интенсивности воспалительного процесса (снижения повышенного ШОЕ, уровня С-РБ, ІЛ-1).

Медикаментозная терапия, осуществляющая обезболивающий эффект та улучшая качество жизни, мало достоверно меньше эффективности в сравнении с комплексной терапией. Достигалось снижение уровней САТ та ДАТ та уровня воспалительных маркеров (ШОЕ, СРБ), уровня АДМА та ТКІМ сонной артерии, однако на метаболические факторы риска (ОТ та ІМТ, ІР), уровень ІЛ-1 медикаментозная терапия достоверного влияния не оказала.

Наблюдение за 45 больными 1-й, 2-й та 3-й групп, которые получали только медикаментозную терапию (НПЗП та симптоммодифицирующие препараты длительного действия), из которых у 7 на протяжении 2-х лет наблюдалась негативная рентгенологическая динамика, та анализ факторов, которые ей способствовали, показал (таблица 4.30), что негативная рентгенологическая динамика ассоциируется с больше интенсивным болевым синдромом (больше по ВАШ составил $3,8 \pm 0,2$ в группе с негативной динамикой та $3,2 \pm 0,2$ в группе без динамики), хуже качеством жизни (высшими индексами Лекена та EuroQol-5D – $7,9 \pm 0,2$ та $6,5 \pm 0,1$; $3,6 \pm 0,1$ та $3,1 \pm 0,1$ соответственно, различия достоверны, $p < 0,05$), больше ОТ та ІМТ, высшими уровнями лептина, инсулина, индексу НОМА, СРБ, ІЛ-1, ТТГ, АДМА, ниже

рівнем ХС ЛПВЩ та більшою ТКІМ сонної артерії в порівнянні з групою, в якій не спостерігалось негативної рентгенологічної динаміки. Можна відмітити наявність асоціації негативної рентгенологічної динаміки у хворих на ОА при МС з інтенсивнішим больовим синдромом, гіршою якістю життя, більшою ОТ та ІМТ, вищими рівнями лептину, інсуліну, ТТГ, ЗХС, ТГ, АДМА, СРБ, ІЛ-1, ТКІМ сонної артерії та нижчим рівнем ХС ЛПВЩ.

Можна виділити декілька груп факторів: інтенсивний больовий синдром та якість життя – інтегральні показники благополуччя в організмі.

Таблиця 4.30

Метаболічні чинники ризику, адипокіни, маркери запалення за наявності та відсутності негативної рентгенологічної динаміки ($M \pm m$).

Показник	Група з негативною рентгенологічною динамікою (n=7)	Група без рентгенологічної динаміки (n=38)
ОТ, см	96,5 ± 0,59	94,6 ± 0,46*
ІМТ	32,3 ± 0,30	30,1 ± 0,25*
Інсулін, мкОд/мл	17,1 ± 0,4	15,4 ± 0,2*
Індекс НОМА	4,3 ± 0,05	3,9 ± 0,09*
ТТГ, мОД/л	3,6 ± 0,07	2,1 ± 0,07*
Лептин, пг/мл	17,5 ± 0,5	14,9 ± 0,4*
ЗХС, ммоль/л	6,1 ± 0,1	5,9 ± 0,1*
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 0,04	2,0 ± 0,05*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 ± 0,01	1,18 ± 0,03*
АДМА, ммоль/л	0,65 ± 0,01	0,57 ± 0,01*
СРБ, мг/л	9,6 ± 0,5	7,5 ± 0,4*
ІЛ-1, пг/мл	9,7 ± 0,2	6,9 ± 0,3*
ТКІМ сонної артерії, мм	1,17 ± 0,01	1,10 ± 0,02*

Примітка.* - достовірність відмінностей у групах за наявності та відсутності негативної рентгенологічної динаміки ($p < 0,05$)

Група метаболічних чинників ризику включає надмірну масу тіла (ОТ та ІМТ), дисліпідемію (збільшення рівнів ЗХС, ТГ, зменшення рівня ХС

ЛПВЩ), рівень адипокінів та запальних маркерів (збільшення вмісту лептину, інсуліну, індексу НОМА, ТТГ, СРБ, ІЛ-1), стан судинної стінки (збільшення ТКІМ сонної артерії, вмісту АДМА). Слід відмітити високий нормальний рівень ТТГ у всіх обстежених хворих. При цьому зростання вмісту ТТГ в межах референтних величин асоційоване з ураженням суглобового хряща.

Таким чином, включення в комплексну терапію хворих на ОА КМТ зменшує інтенсивність больового синдрому, покращує якість життя і зменшує концентрацію гострофазових запальних показників за рахунок анальгезуючого і протизапального ефектів процедур.

Застосування ДДТ на передню черевну стінку при менш інтенсивному безпосередньому знеболюючому ефекті забезпечує зниження ОТ, ІМТ, ІР та рівня лептину, що справляє позитивний вплив на перебіг як ОА, так і супутніх хвороб ССС (АГ) та сприяє зменшенню серцево-судинного ризику. Застосування АМТ більш значно, ніж ДДТ, знижує підвищений АТ, також корегує метаболічні чинники ризику, однак менш виражено, ніж ДДТ. Поєднане застосування КМТ на колінні суглоби та АМТ на передню та бічну черевну стінку дозволяє справити вплив на фактори ризику ураження суглобів та ССС: АТ та метаболічні чинники ризику, має виражений та більш тривалий, ніж при застосуванні тільки КМТ. Поєднане застосування КМТ та ДДТ на ділянку передньої і бічної черевної стінки призводить, окрім покращення якості життя і зниження вмісту гострофазових запальних показників, нормалізації стану клітинного імунітету, до зниження ОТ та ІМТ, рівня лептину та ІР, зниження вмісту ЗХС та ТГ, що має спиятливий вплив на серцево-судинний прогноз. Застосування ДДТ та АМТ за рахунок впливу на рівень лептину справляє опосередкований позитивний вплив на інтенсивність запального процесу, модулюючи активність імунної системи.

Застосування немедикаментозних засобів впливу на значущі ланки патогенезу ОА при МС дозволяє зменшити тривалість та дозування прийому

НПЗП, що забезпечує підвищення безпеки лікування (зменшення серцево-судинного ризику, ризику ураження шлунково-кишкового тракту та нирок).

Отже, включення в комплексне відновне лікування діадинамотерапії сприяє достовірному зниженню маси тіла, рівнів лептину (на 18-25 %), інсуліну (на 7-10%), індексу НОМА (на 13-15%), кругом $p < 0,05$, корекції компонентів метаболічного синдрому та підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. Діадинамотерапія має виражений вплив на рівень прозапальних адипокінів та метаболічні чинники ризику.

Включення в комплексне відновне лікування ампліпульстерапії сприяє достовірному зниженню маси тіла, рівнів лептину (на 17-20 %), інсуліну (на 6-10 %), індексу НОМА (на 11-13 %), зниженню систолічного (на 7,4 - 7,8%) та діастолічного (на 4,8 – 5,4%) артеріального тиску, кругом $p < 0,05$, підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. Ампліпульстерапія максимально ефективна за наявності помірної артеріальної гіпертензії та меншої вираженості метаболічних чинників ризику.

Включення в комплексне лікування кріомагнітотерапії має знеболюючу (зниження болю за ВАШ на 20-38 %, індексу Лекена на 26-52 %), імуномодулюючу (підвищення на 16-19 % зниженого вмісту CD3+ лімфоцитів), протизапальну дію (зниження рівнів циркулюючих імунних комплексів на 20-25 %, інтерлейкіну-1 на 14-19% та С-реактивного білка на 14-16%), покращує якість життя хворих за рахунок зменшення болю, запалення та збільшення повсякденної активності (зменшення індексу EuroQol- 5D на 28- 35%), кругом $p < 0,05$. Максимальний позитивний вплив на больовий синдром та якість життя спостерігається на початкових стадіях остеоартрозу.

Включення в комплексне відновне лікування кріомагнітотерапії та діадинамотерапії має знеболюючу (зниження болю за ВАШ на 30-48 %), імуномодулюючу, протизапальну дію (зниження рівнів циркулюючих імунних комплексів на 20 - 26%, С-реактивного білка на 16-19 % та

інтерлейкіну-1 на 17-20 %), сприяє зниженню маси тіла, рівнів лептину (на 18-25%), кругом $p < 0,05$, інсуліну, корекції компонентів метаболічного синдрому та підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. Максимальний позитивний вплив на больовий синдром, якість життя, рівень маркерів запалення та компоненти метаболічного синдрому спостерігається за наявності інтенсивного больового синдрому, високого рівня маркерів запалення на початкових стадіях остеоартрозу.

Включення в комплексне відновне лікування кріомагнітотерапії та ампліпульстерапії має знеболюючу дію (зниження болю за ВАШ на 29-42%), сприяє зниженню маси тіла, рівня лептину (на 17-20%), корекції компонентів метаболічного синдрому (в більшій мірі - артеріального тиску (зниження на 5 – 6%), в меншій мірі – окружності талії, індексу маси тіла, рівня ліпідів) та підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі (зниження індексу EuroQol- 5D на 29 - 30%), кругом $p < 0,05$. Максимальний позитивний вплив на больовий синдром, якість життя та компоненти метаболічного синдрому спостерігається за наявності помірної артеріальної гіпертензії та початкових стадій остеоартрозу.

Результати, викладені в розділі, викладені в наступних друкованих роботах:

1. Якименко Е.А. Влияние комплексного лечения с включением криомагнитотерапии и диадинамотерапии на качество жизни, инсулинорезистентность и некоторые показатели гуморального иммунитета у больных остеоартрозом при метаболическом синдроме / Е.А.Якименко, Л.Н. Ефременкова // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. 2009. № 4. С. 41 43.
2. Якименко Е.А. Влияние комплексного лечения с включением криомагнитотерапии, диадинамотерапии и физических тренировок на

качество жизни, инсулинрезистентность и гуморальный иммунитет у больных остеоартрозом на фоне метаболического синдрома / Е.А.Якименко, Л.Н.Ефременкова, В.В.Клочко // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2011. № 4. С. 18 20.

3.Ефременкова Л.Н. Вплив комплексного лікування на перебіг остеоартрозу при метаболічному синдромі / Л.Н. Ефременкова // Інтегративна антропологія. 2012. № 2. С. 61 63.

4. Ефременкова Л.Н. Порівняльна ефективність діадинамічних та синусоїдальних модульованих струмів в корекції серцево-судинного ризику при метаболічному синдромі / Л.Н. Ефременкова // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2014. № 2. С. 11 14.

5. Ефременкова Л.Н. Маркеры сердечно-сосудистого риска и течение остеоартроза при метаболическом синдроме / Ефременкова Л.Н. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016 . - № 2.- С. 81 – 83.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ ФІЗИЧНИХ ВПРАВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

5.1 Вплив фізичних вправ на больовий синдром та якість життя у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Як видно з даних, представлених в таблицях 5.1, 5.2. та 5.3, фізичні вправи різного характеру та інтенсивності мали позитивний вплив на інтенсивність больового синдрому, функціональну здатність хворого та якість життя в усіх хворих. Порівняння інтенсивності больового синдрому на початку та через 3 міс після початку ФВ показало, що больовий синдром достовірно зменшується при застосуванні всіх видів вправ. У хворих 1-ї групи достовірної різниці в ефективності фізичних вправ у залежності від характеру та інтенсивності тренувань не виявлено. Вивчення інтенсивності больового синдрому та показників якості життя через 12 та 24 місяці показало наявність тривалого ефекту застосування ФВ: зменшення інтенсивності болю за ВАШ, зниження індексу Лекена та індексу EuroQoL-5D.

Навіть через 18 міс з моменту припинення ФВ інтенсивність больового синдрому не досягла рівня, що спостерігався на початку лікування.

Такий позитивний вплив ФВ на больовий синдром може бути пов'язаний з підвищенням сили м'язів, що оточують суглоб, покращенням трофіки суглобових хрящів та субхондральної кістки, інтегрально гальмуванням факторів, що сприяють прогресуванню захворювання.

Таблиця 5.1

Вплив включення фізичних вправ різного характеру на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС 1-ї групи ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 1A(n=60)	Група 1B(n=20)	Група 1C(n=10)	Група 1D(n=20)
Біль за ВАШ	Початковий	1,45 \pm 0,08	1,43 \pm 0,09	1,44 \pm 0,07	1,46 \pm 0,06
	Через 3 міс	1,35 \pm 0,04	1,33 \pm 0,02	1,34 \pm 0,03	1,36 \pm 0,01
	Через 6 міс	0,66 \pm 0,2	0,62 \pm 0,06	0,60 \pm 0,1	0,76 \pm 0,05
	Через 12 міс	1,17 \pm 0,03	1,15 \pm 0,04	1,13 \pm 0,05	1,32 \pm 0,03
	Через 24 міс	1,20 \pm 0,02*	1,22 \pm 0,02*	1,19 \pm 0,03*	1,46 \pm 0,02
Індекс Лекена	Початковий	3,02 \pm 0,04	3,03 \pm 0,06	3,02 \pm 0,03	3,01 \pm 0,01
	Через 3 міс	2,39 \pm 0,03	2,35 \pm 0,03	2,34 \pm 0,01	2,55 \pm 0,04
	Через 6 міс	1,52 \pm 0,04	1,51 \pm 0,02	1,50 \pm 0,04	1,73 \pm 0,03
	Через 12 міс	1,75 \pm 0,02	1,74 \pm 0,04	1,67 \pm 0,05	1,92 \pm 0,06
	Через 24 міс	2,36 \pm 0,01*	2,93 \pm 0,02*	2,90 \pm 0,01*	2,99 \pm 0,02
Індекс EuroQol-5D	Початковий	1,86 \pm 0,03	1,90 \pm 0,04	1,93 \pm 0,07	1,92 \pm 0,05
	Через 3 міс	1,56 \pm 0,04	1,52 \pm 0,05	1,51 \pm 0,04	1,81 \pm 0,04
	Через 6 міс	1,03 \pm 0,03	1,02 \pm 0,03	1,00 \pm 0,03	1,89 \pm 0,03
	Через 12 міс	1,51 \pm 0,05	1,49 \pm 0,05	1,47 \pm 0,04	1,90 \pm 0,04
	Через 24 міс	1,65 \pm 0,02*	1,61 \pm 0,02*	1,59 \pm 0,02*	1,90 \pm 0,01

Примітка: * - достовірність відмінностей вихідних і кінцевих значень показника ($p < 0,05$);

В 2-й групі (табл 5.2) кращий результат щодо знеболення та покращення функціональної здатності хворого спостерігався при застосуванні вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді. Вивчення результатів застосування ФВ на протязі 6 місяців показало подальше зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя за індексами Лекена та EuroQol-5D.

Таблиця 5.2

Вплив включення фізичних вправ різного характеру на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС 2-ї групи ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 2А(n=50)	Група 2В(n=20)	Група 2С(n=10)	Група 2D(n=14)
Біль за ВАШ	Початковий	2,45± 0,03	2,43± 0,02	2,44± 0,03	2,42± 0,04
	Через 3 міс	1,35± 0,02	1,33± 0,05	1,30± 0,02	1,69± 0,03
	Через 6 міс	1,44± 0,05	1,43 ± 0,1	1,40 ±0,03	1,92± 0,01
	Через 12 міс	1,73± 0,01	1,65± 0,04	1,59±0,04	2,03± 0,02
	Через 24 міс	2,27± 0,02*	2,21± 0,02*	2,17± 0,03*	2,39± 0,04
Індекс Лекена	Початковий	4,12± 0,01	4,11± 0,04	4,13± 0,03	4,11± 0,04
	Через 3 міс	3,17± 0,04	3,13± 0,02	3,09± 0,02	3,67± 0,03
	Через 6 міс	2,70± 0,04	2,59± 0,04	2,54± 0,05	2,94± 0,01
	Через 12 міс	2,90± 0,05	2,79± 0,03	2,69± 0,01	2,97± 0,04
	Через 24 міс	3,51± 0,02*	3,40 ±0,01*	3,3± 0,02*	3,72± 0,01
Індекс EuroQol -5D	Початковий	2,01± 0,06	2,03± 0,07	2,0± 0,04	2,01± 0,02
	Через 3 міс	1,69± 0,03	1,65± 0,05	1,57± 0,03	1,91± 0,01
	Через 6 міс	1,42± 0,03	1,39± 0,03	1,29± 0,02	1,79± 0,03
	Через 12 міс	1,56± 0,02	1,53± 0,04	1,50± 0,03	1,86± 0,05
	Через 24 міс	1,91 ±0,02*	1,88 ±0,02*	1,79± 0,01*	1,97± 0,01

Примітка: * - достовірність відмінностей вихідних і кінцевих значень показника ($p < 0,05$);

У хворих 2-ї групи також спостерігався тривалий ефект післядії, більш виражений у хворих з груп В та С (вправи без остового навантаження на

суглоби та у воді) тобто інтенсивність больового синдрому та покращення якості життя спостерігалось на протязі тривалого часу після припинення ФТ.

Хворі 3-ї групи були більш обмежені способами ФВ, оскільки для них ДЛХ представляла певну трудність, тому в них застосовувались вправи у воді та без осьового навантаження на суглоби (табл 5.3).

Таблиця 5.3

Вплив фізичних вправ різного характеру на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС 3-ї групи ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	Група 3В(n=15)	Група 3С(n=15)	Група 3D (n=30)
Біль за ВАШ	Початковий	3,43 \pm 0,02	3,44 \pm 0,03	3,42 \pm 0,02
	Через 3 міс	2,93 \pm 0,03	2,79 \pm 0,07	3,02 \pm 0,03
	Через 6 міс	2,66 \pm 0,01	2,61 \pm 0,1	3,15 \pm 0,01
	Через 12 міс	2,83 \pm 0,05	2,77 \pm 0,04	3,27 \pm 0,02
	Через 24 міс	3,26 \pm 0,03*	3,23 \pm 0,03*	3,49 \pm 0,04
Індекс Лекена	Початковий	8,41 \pm 0,02	8,43 \pm 0,06	8,42 \pm 0,02
	Через 3 міс	6,97 \pm 0,05	6,34 \pm 0,04	7,15 \pm 0,05
	Через 6 міс	6,65 \pm 0,03	5,91 \pm 0,02	6,97 \pm 0,06
	Через 12 міс	6,75 \pm 0,07	6,29 \pm 0,03	6,99 \pm 0,04
	Через 24 міс	7,32 \pm 0,04*	7,17 \pm 0,03*	8,43 \pm 0,01
Індекс EuroQol-5D	Початковий	4,31 \pm 0,01	4,33 \pm 0,05	4,32 \pm 0,05
	Через 3 міс	3,95 \pm 0,04	3,91 \pm 0,04	3,99 \pm 0,02
	Через 6 міс	3,32 \pm 0,06	3,25 \pm 0,01	3,45 \pm 0,02
	Через 12 міс	3,67 \pm 0,05	3,54 \pm 0,03	3,79 \pm 0,04
	Через 24 міс	4,09 \pm 0,02*	4,02 \pm 0,02*	4,22 \pm 0,01

Примітка: * - достовірність відмінностей вихідних і кінцевих значень показника ($p < 0,05$);

В 3-й групі (табл.5.3) достовірно ефективнішими з точки зору знеболення та покращення якості життя були вправи у воді. Зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя у 3-й групі було дещо меншим, ніж в 1-й та 2-й групах відповідно, однак і у цих хворих спостерігався позитивний ефект від застосування ФВ у вигляді зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя.

Включення в комплексне лікування фізичних вправ (ФВ) у вигляді дозованої лікувальної ходьби (ДЛХ) (підгрупи А), вправ без осьового

навантаження на суглоби (підгрупи В) та вправ у воді (підгрупи С) призвело до збереження досягнутого зниження болю та покращання якості життя: через 3 місяця зберігався досягнутий анальгетичний та протизапальний ефект, достовірної різниці в інтенсивності больового синдрому та якості життя не було. Через 6 місяців з початку спостереження зберігались на досягнутому низькому рівні біль за ВАШ, індекс Лекена та індекс EuroQol-5D. Максимально виражений знеболюючий ефект та покращення якості життя спостерігався у хворих 1-ї групи з інтенсивним больовим синдромом без синовіту. Спостерігався чіткий знеболюючий ефект і щодо дози диклофенаку (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка середньотижневої дози НПЗП (диклофенак) при застосуванні фізичних вправ та за їх відсутності ($M \pm m$).

Середньотижнева доза диклофенаку	Групи		
	1-а група	2-а група	3-а група
Вихідна доза, мг/тиждень	32,2 \pm 0,1	54,6 \pm 0,2	59,5 \pm 0,4
Доза через 3 міс, ДЛХ інтенсивна, мг/тиж	18,5 \pm 0,2 *	32,6 \pm 0,3*	–
Напрямок зміни та % до вихідного рівня	42,5%↓	40%↓	–
Доза через 3 міс, ДЛХ малоінтенсивна, мг/тиж	21,3 \pm 0,2*	34,5 \pm 0,3 *	–
Напрямок зміни та % до вихідного рівня	33,8%↓	36,8%↓	–
Доза через 3 міс, вправи без осьового навантаження на суглоби	18,9 \pm 0,1	31,5 \pm 0,2*	37,6 \pm 0,1*
Напрямок зміни та % до вихідного рівня	41,3%↓	42,3%↓	36,8%
Доза через 3 міс, вправи у воді, мг/тиж	17,5 \pm 0,3 *	28,2 \pm 0,2*	35,7 \pm 0,3 *
Напрямок зміни та % до вихідного рівня	45,6%↓	48,3%↓	40%
Доза через 3 міс, медикаментозна терапія, мг/тиж	25,8 \pm 0,4 *	39,1 \pm 0,5*	44,2 \pm 0,2 *
Напрямок зміни та % до вихідного рівня	19,9%↓	28,3%↓	25,7%

Примітка: * - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$).

Достовірно зменшувалась доза диклофенаку в усіх групах при застосуванні ФВ, причому найбільш вираженою було зменшення дози в 1-й групі. Через 3 міс у 65% хворих 1-ї групи з'явилась можливість повністю відмовитись від НПЗП, через 6 міс – у 83% хворих. Подібна тенденція спостерігалась і в хворих 2-ї групи. У хворих 3-ї групи удалось значно зменшити дозу застосованих НПЗП, що зменшило ризик побочних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.

Таким чином, застосування ФВ помірного рівня інтенсивності та різного характеру у хворих на ОА колінних суглобів за наявності МС дає можливість досягти значного зменшення больового синдрому (зменшення болю за ВАШ), покращення якості життя (зменшення індексів Лекена та EuroQol-5D). ФВ мають максимальну ефективність на початкових рентгенологічних стадіях ОА. Застосування ФВ має тривалий віддалений позитивний ефект, дозволяє значно зменшити дозу нестероїдних протизапальних препаратів, а на початкових стадіях ОА у значного числа хворих відмовитись від їх застосування на тривалий час, що є беззаперечним позитивним ефектом як з точки зору профілактики ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, так і зменшення серцево-судинного ризику.

5.2 Вплив фізичних вправ на антропометричні чинники ризику, ліпідний обмін та деякі маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Застосування ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді, сприяє корекції цих чинників ризику. Застосування ДЛХ сприяє зменшенню ОТ та ІМТ у всіх групах (таблиці 5.5 - 5.8). У абсолютному вираженні значніша корекція досягається при застосуванні ФТ

більшої інтенсивності (на рівні 55-65% максимального поглинання кисню), однак ФТ такої інтенсивності можливі лише на початкових стадіях ОА.

Таблиця 5.5

Вплив комплексного лікування з включенням ФВ на метаболічні чинники ризику та АТ у хворих на ОА при МС ($M \pm m$)..

Показник	Строки спостереження	Група 1В(n=45)	Група 2В(n=45)	Група 3В(n=45)
ОТ, см	Вихідний	92,3 \pm 0,9	93,4 \pm 0,5	94,9 \pm 0,7
	Через 3 міс	90,2 \pm 0,7	91,9 \pm 0,4	93,7 \pm 0,5
	Через 6 міс	90,1 \pm 0,6	91,5 \pm 0,2	93,5 \pm 0,3
	Через 12 міс	90,7 \pm 0,4	91,7 \pm 0,3	93,6 \pm 0,2
	Через 24 міс	90,6 \pm 0,3*	91,9 \pm 0,1*	93,9 \pm 0,1*
ІМТ, кг/м ²	Вихідний	30,1 \pm 0,29	30,4 \pm 0,24	30,9 \pm 0,26
	Через 3 міс	29,0 \pm 0,25	29,6 \pm 0,23	30,2 \pm 0,23
	Через 6 міс	28,5 \pm 0,23*	29,0 \pm 0,22*	29,5 \pm 0,21*
	Через 12 міс	28,6 \pm 0,22	29,1 \pm 0,21	29,7 \pm 0,22
	Через 24 міс	28,9 \pm 0,23	29,3 \pm 0,20	30,0 \pm 0,25
САТ, мм рт.ст.	Вихідний	144 \pm 1,5	145 \pm 1,3	146 \pm 1,2
	Через 3 міс	137,3 \pm 1,3	140,2 \pm 1,4	142 \pm 1,5
	Через 6 міс	136,5 \pm 1,4	137 \pm 1,2	139 \pm 1,7
	Через 12 міс	135,5 \pm 1,3	137 \pm 1,1	139 \pm 1,6
	Через 24 міс	136,2 \pm 1,5*	139 \pm 1,3*	138 \pm 1,3*
ДАТ, мм рт.ст.	Вихідний	84 \pm 0,9	83 \pm 0,5	85 \pm 0,8
	Через 3 міс	80 \pm 0,7	81 \pm 0,6	82 \pm 0,5
	Через 6 міс	79 \pm 0,6	80 \pm 0,9	80 \pm 0,6
	Через 12 міс	80 \pm 0,9	79 \pm 0,7	81 \pm 0,8
	Через 24 міс	77 \pm 0,8*	78 \pm 0,2*	80 \pm 0,9*

Примітка: * - достовірність відмінностей вихідних і кінцевих значень показника ($p < 0,05$);

Спостерігається більш виражений позитивний ефект ФТ на ОТ та ІМТ у хворих з меншими значеннями цих величин, тобто з меншим надлишком маси тіла.

Позитивний вплив ФТ на метаболічні антропометричні чинники ризику втримується на протязі всього періоду ФТ, потім ОТ та ІМТ починають поступово зростати, не досягнувши, однак, до кінця періоду спостереження вихідних величин, тобто застосування ФТ справляє однозначний позитивний

вплив на ці чинники ризику, причому більш виражений результат спостерігається при менш виражених порушеннях.

Сприятливий вплив комплексне лікування справляло і на показники САТ та ДАТ. Достовірної відмінності в залежності від характеру ФТ зареєстровано не було.

Таблиця 5.6

Вплив ДЛХ з навантаженням різної інтенсивності на фактори ризику у хворих на ОА при МС 1-ї групи ($M \pm m$)

Показник	ДЛХ інтенсивна (n=30)		ДЛХ неінтенсивна (n=30)	
	Вихідний рівень	Через 3 міс	Вихідний рівень	через 3 міс
ОТ, см	92,3 \pm 0,90	90,1 \pm 0,79*	92,1 \pm 0,9	90,6 \pm 0,7
ІМТ, кг/м ²	30,1 \pm 0,29	28,2 \pm 0,21*	30,2 \pm 0,31	29,9 \pm 0,33
САТ, мм рт.ст.	143 \pm 1,5	130 \pm 1,3*	144 \pm 1,5	137 \pm 1,4*
ДАТ, мм рт.ст.	84 \pm 0,9	82 \pm 0,8	83 \pm 0,6	81 \pm 0,7

Примітка: * - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$).

Така ж тенденція спостерігається і щодо показників ліпідного обміну – рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ та ТГ. Слід відмітити, що застосування ФТ сприяє не лише зниженню рівнів ЗХС та ТГ, а й відчутномі підвищенню ХС ЛПВЩ, що є дуже цінним досягненням і дуже складним завданням при застосуванні медикаментозного лікування. ФТ вищої інтенсивності сприяють кращій корекції показників ліпідограми.

Гіполіпідемічна терапія у обстежених хворих справляла позитивний вплив на рівні ЗХС та ТГ (достовірно зменшувала їх), однак на рівень ХС ЛПВЩ медикаментозна терапія суттєвого впливу не мала. ФВ справляли додатковий позитивний вплив не лише на рівень ЗХС та ТГ, а й на рівень α -ХС, сприяючи його підвищенню, причому більш інтенсивні ФВ справляли більш значний вплив у порівнянні з менш інтенсивними, що може бути пояснене більш значним зниженням ІМТ при інтенсивних навантаженнях, що

сприяє підвищенню рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ. Тривале застосування ФВ дозволило досягнути цільового рівня ліпідів у більш значної кількості хворих на ОА при МС без збільшення дози статинів.

Таблиця 5.7

Вплив комплексного лікування з включенням ФВ на рівень ліпідів у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1В група (n=45)	2В група (n=45)	3В група (n=45)
ЗХС, ммоль/л	Вихідний	5,8 \pm 0,1	5,7 \pm 0,2	6,0 \pm 0,02
	Через 3 міс	4,9 \pm 0,2	4,95 \pm 0,1	5,4 \pm 0,04
	Через 6 міс	4,8 \pm 0,1	4,9 \pm 0,09	5,2 \pm 0,04
	Через 12 міс	4,9 \pm 0,06	5,0 \pm 0,1	5,2 \pm 0,04
	Через 24 міс	5,0 \pm 0,07*	5,1 \pm 0,07*	5,3 \pm 0,04*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Вихідний	1,19 \pm 0,06	1,16 \pm 0,05	1,15 \pm 0,04
	Через 3 міс	1,23 \pm 0,03	1,21 \pm 0,03	1,16 \pm 0,04
	Через 6 міс	1,26 \pm 0,04	1,23 \pm 0,01	1,17 \pm 0,04
	Через 12 міс	1,24 \pm 0,06	1,22 \pm 0,02	1,16 \pm 0,04
	Через 24 міс	1,23 \pm 0,05*	1,20 \pm 0,04*	1,19 \pm 0,04*
ТГ, ммоль/л	Вихідний	1,91 \pm 0,03	2,10 \pm 0,01	2,17 \pm 0,04
	Через 3 міс	1,41 \pm 0,02	1,56 \pm 0,02	1,67 \pm 0,04
	Через 6 міс	1,39 \pm 0,03	1,54 \pm 0,04	1,59 \pm 0,04
	Через 12 міс	1,41 \pm 0,01	1,57 \pm 0,03	1,60 \pm 0,04
	Через 24 міс	1,43 \pm 0,02*	1,59 \pm 0,02*	1,59 \pm 0,04*

Примітка: * - достовірність відмінностей вихідних і кінцевих значень показника ($p < 0,05$);

У хворих, що застосовували ФВ, спостерігалось більш значне і тривале зниження ІМТ, ОТ та тривала корекція показників ліпідного обміну та АТ.

Макисмально виражений корегуючий вплив на метаболічні чинники ризику та АТ справляло комплексне лікування у хворих 1-ї групи (таблиця 5.5). Добрі результати щодо корекції антропометричних чинників ризику одержано і у 2-й групі. Дещо гірші результати одержані у хворих 3-ї групи.

Достовірних відмінностей щодо характеру тренувань в різних груп не спостерігалось. Більш виражений вплив на антропометричні чинники ризику справляли фізичні навантаження більшої інтенсивності (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Вплив комплексного лікування з включенням ДЛХ різної інтенсивності на рівень ліпідів у хворих на ОА при МС 1-ї та 2-ї груп ($M \pm m$).

Група		ЗХС, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
1 ДЛХ інтенсивна (n=20)	Вихідний рівень	5,80 \pm 0,1	1,19 \pm 0,07	1,91 \pm 0,04
	Через 3 міс	4,71 \pm 0,1*	1,24 \pm 0,09	1,35 \pm 0,03 *
1 ДЛХ неінтенсивна (n=20)	Вихідний рівень	5,77 \pm 0,2	1,17 \pm 0,09	1,92 \pm 0,03
	Через 3 міс	4,92 \pm 0,2*	1,21 \pm 0,07	1,45 \pm 0,04 *
1 медикаментозна терапія (n=30)	Вихідний рівень	5,79 \pm 0,1	1,20 \pm 0,06	1,90 \pm 0,04
	Через 3 міс	5,0 \pm 0,1*	1,19 \pm 0,07	1,59 \pm 0,05 *
2 ДЛХ інтенсивна (n=25)	Вихідний рівень	5,7 \pm 0,2	1,16 \pm 0,07	2,12 \pm 0,03
	Через 3 міс	4,9 \pm 0,1 *	1,22 \pm 0,04	1,51 \pm 0,04 *
2 ДЛХ неінтенсивна (n=25)	Вихідний рівень	5,75 \pm 0,2	1,15 \pm 0,04	2,10 \pm 0,04
	Через 3 міс	5,0 \pm 0,2*	1,19 \pm 0,03	1,51 \pm 0,04 *
2 медикаментозна терапія (n=30)	До лікування	5,74 \pm 0,3	1,17 \pm 0,05	2,10 \pm 0,03 *
	Через 3 міс	5,0 \pm 0,2*	1,14 \pm 0,09	1,76 \pm 0,04 *

Примітки: * - достовірність відмінностей у групах до і після лікування ($p < 0,05$);

Слід відмітити, що максимальне зниження ОТ та ІМТ спостерігалось через 6 міс з початку дослідження, потім ОТ та ІМТ починали поступово зростати.

Позитивний вплив справляли ФВ на стан судинної стінки: спостерігалось зменшення ТКІМ сонної артерії на 6 % в групі комплексного лікування з включенням ФВ (з 1,07 \pm 0,01 мм до 0,99 \pm 0,01, $p < 0,05$), більш значне, ніж в групі медикаментозного лікування – на 2,6 % (з 1,06 \pm 0,01 мм до 1,03 \pm

0,01 мм). Зменшувався і вміст АДМА в групі комплексного лікування з включенням ФВ на 15 % (з $0,36 \pm 0,03$ ммоль/л до $0,31 \pm 0,02$ ммоль/л в 1-й групі, з $0,39 \pm 0,04$ ммоль/л до $0,34 \pm 0,03$ ммоль/л в 2-й групі, з $0,40 \pm 0,03$ ммоль/л до $0,36 \pm 0,02$ ммоль/л в 3-й групі), що є одним з показників зменшення ендотеліальної дисфункції та деградації сполучної тканини у пролікованих хворих.

5.3 Вплив фізичних вправ на рівень адипокінів та маркерів запалення у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

Включення ФВ в комплексне лікування (таблиця 5.9) сприяло корекції лептинрезистентності та інсулінрезистентності, збільшенню чутливості тканини до лептину, зменшенню його концентрації, і, таким чином, покращенню трофіки тканин, на які негативно впливав лептин, зокрема, хрящової. Зменшення лептинрезистентності сприяло зменшенню прозапального стану імунної системи.

Зменшення лептинрезистентності сприяло зменшенню ІР, що позитивно впливало на ЕД, ліпідний обмін, рівень АТ, сприяло гальмуванню збільшеної активності симпато-адреналової системи та серцево-судинного ризику. Зменшення ІР може сприяти збільшенню синтезу факторів росту, що є медіаторами впливу інсуліну на сполучну тканину та покращити трофіку кісткової та хрящової тканин, що відіграє важливу роль в патогенезі ураження суглобів при ОА.

Включення в комплексне лікування ФТ дозволило зберегти досягнуте на початкових етапах зниження маси тіла (зниження ОТ та ІМТ), позитивні зрушення ліпідного обміну (зменшення рівнів ЗХ та ТГ, збільшення рівня α -ХС), зменшення рівня адипокінів та деяких маркерів запалення.

ФВ сприяли збереженню зменшення ІР: зменшенню вмісту інсуліну, індексу НОМА, вмісту лептину, причому тренування більшої інтенсивності сприяли більш значному зниженню рівнів лептину та ІР (рівень інсуліну та індекс НОМА в групі інтенсивних навантажень знижувались достовірно більше в порівнянні з менш інтенсивними).

Таблиця 5.9

Вплив комплексного лікування з включенням ФВ на рівень адипокінів та деяких маркерів запалення у хворих на ОА при МС ($M \pm m$).

Показник	Строки спостереження	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)
Лептин, пг/мл	Вихідний	14,9 \pm 0,7	15,5 \pm 0,5	15,7 \pm 0,3
	3 міс	11,2 \pm 0,9	14,3 \pm 0,4	14,7 \pm 0,2
	6 міс	11,3 \pm 0,3	14,2 \pm 0,1	14,5 \pm 0,4
	12 міс	11,9 \pm 0,1*	14,6 \pm 0,7*	14,3 \pm 0,2*
Інсулін, мкОД/мл	Вихідний	12,7 \pm 0,4	12,9 \pm 0,3	13,5 \pm 0,6
	3 міс	11,1 \pm 0,3	11,3 \pm 0,7	12,7 \pm 0,2
	6 міс	10,9 \pm 0,2	11,1 \pm 0,6	12,3 \pm 0,2
	12 міс	10,7 \pm 0,5*	10,9 \pm 0,4*	11,9 \pm 0,2*
Індекс НОМА	Вихідний	3,21 \pm 0,01	3,22 \pm 0,04	3,24 \pm 0,02
	3 міс	2,76 \pm 0,03	2,87 \pm 0,03	3,01 \pm 0,03
	6 міс	2,65 \pm 0,04	2,81 \pm 0,02	2,79 \pm 0,04
	12 міс	2,73 \pm 0,02*	2,85 \pm 0,03*	2,85 \pm 0,02*
С-РБ, мг/л	Вихідний	9,2 \pm 0,07	9,3 \pm 0,06	9,5 \pm 0,03
	3 міс	4,1 \pm 0,06	4,9 \pm 0,04	5,2 \pm 0,05
	6 міс	3,9 \pm 0,05	4,2 \pm 0,03	4,9 \pm 0,06
	12 міс	4,0 \pm 0,03*	4,5 \pm 0,05*	5,0 \pm 0,04*
ІЛ-1, пг/мл	Вихідний	7,9 \pm 0,01	8,3 \pm 0,03	8,5 \pm 0,04
	3 міс	5,7 \pm 0,06	6,5 \pm 0,06	6,7 \pm 0,03
	6 міс	5,2 \pm 0,05	5,4 \pm 0,05	5,9 \pm 0,01
	12 міс	5,4 \pm 0,04*	5,3 \pm 0,02*	6,1 \pm 0,04*

Примітка: * - достовірність відмінностей вихідних і кінцевих значень показника ($p < 0,05$);

ФВ, включені до комплексного лікування хворих на ОА при МС призводять до зменшення кардіоваскулярного ризику (зменшення метаболічних чинників ризику – ОТ, ІМТ, кращого контролю АТ, запалення, лептин – , інсулінрезистентності та покращення якості життя у таких хворих.

Включення в комплексне лікування хворих з ОА колінних суглобів при МС поряд з медикаментозною терапією ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без осьового навантаження на суглоби та у воді призводить до корекції факторів серцево-судинного ризику (лептин- та ІР, ОТ, ІМТ, АГ, дисліпідемії), зменшення активності запального процесу, а також до зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя, додатково дозволяє зменшити дозу знеболюючих препаратів, особливо значну на початкових стадіях ОА. Достовірної відмінності в характері впливу на рівень адипокінів та інсулінрезистентність в залежності від характеру ФВ не спостерігалось.

Слід відмітити, що позитивний вплив ДЛХ на зменшення дози НПЗП в групі ДЛХ зменшується зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА, в той час, як позитивний вплив вправ у воді зберігається і при значному ураженні суглобового хряща (знеболююча ефективність вправ у воді зберігається в 3-й групі і ефективність не погіршується).

Зниження дози НПЗП, окрім економічного, має ще й інші аспекти: зменшення ризику небажаних ефектів (особливо ризику ураження серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту).

Таким чином, включення в комплексну терапію хворих на ОА КМТ, АМТ і ДДТ зменшує інтенсивність больового синдрому, покращує якість життя, зменшує концентрацію гострофазових запальних показників, рівень лептину та ІР.

Наступне застосування ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без навантаження на суглоби та вправ у воді дозволяє зберегти досягнуте підвищення якості життя, обмежити інтенсивність запалення в суглобах та прозапальний стан імунної системи, тобто модифікувати фактори, що впливають на

прогресування ураження колінних суглобів. Слід відмітити позитивний вплив ФВ на рівень ліпідних фракцій, зокрема включення в комплексне лікування ФВ призводить не лише до зниження рівнів ЗХ та ТГ, а й до підвищення рівня ХС ЛПВЩ, що є надзвичайно складним завданням, оскільки засоби по модифікації рівня ХС ЛПВЩ дуже обмежені.

5.4. Віддалені результати застосування фізичних вправ у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі.

В результаті проведеного лікування у хворих 1 та 2 А, В та С груп через рік не було достовірної відмінності в інтенсивності больового синдрому та якості життя, зберігалось зниження інтенсивності болю за ВАШ, альгофункціонального індекса Лекена; покращення якості життя за всіма позиціями шкали EuroQol-5D, а також зниження індекса EuroQol-5D, причому найбільш значним було зниження інтенсивності больового синдрому, індекса Лекена та індексу шкали EuroQol-5D у хворих 1В групи.

Під впливом ФВ спостерігалось тривале збереження і поглиблення досягнутого ефекту зменшення ІР та метаболічних чинників серцево-судинного ризику, маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, досягнуто сприятливої зміни співвідношення ліпідних фракцій: зменшення вмісту ЗХ та ТГ і збільшення ХС ЛПВЩ без збільшення медикаментозного навантаження.

Таким чином, включення ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді сприяє зменшенню інтенсивності болю, покращенню рухової активності та справляє позитивний вплив на якість життя, причому найбільш значним позитивний вплив був у хворих 1-ї та 2-ї груп. У 3-й та особливо 4-й групі позитивний вплив фізичних вправ на больовий синдром та якість життя достовірно менший. Застосування фізичних вправ у хворих на ОА не лише справляє позитивний вплив на больовий синдром та якість життя, а й корегує метаболічні фактори ризику:

ОТ, ІМТ, рівень ЗХ, ТГ, АТ, ТКІМ сонної артерії. Причому спостерігається позитивний вплив на ці фактори всіх видів фізичних вправ, але вплив вправ більш високої інтенсивності значніший.

Аналіз динаміки суглобової щілини у обстежених хворих показав, що з 180 хворих, що застосовували ДДТ, КМТ, АМТ, АМТ+КМТ (по 45 хворих у кожній групі) через 2 роки негативна динаміка суглобової щілини спостерігалась у 20 (11%). З 196 хворих, що застосовували КМТ, ДДТ та фізичні тренування, негативна динаміка спостерігалась у 10 (5,2%). З 95 хворих, що застосовували лише медикаментозну терапію, негативна рентгенологічна динаміка спостерігалась у 14 (15 %). Порівняння вмісту хворих з негативною динамікою рентгенівської суглобової щілини показало наявність достовірних відмінностей між групою медикаментозного лікування та групою комплексного лікування з включенням КМТ+ДДТ+ ФТ (достовірність відмінності за критерієм ϕ кутового перетворення Фішера, $p < 0,01$). В інших групах відмінності не вдалось виявити, можливо, за рахунок недостатньої чисельності хворих в них.

Аналіз відділених результатів лікування показав, що у хворих, які займались фізичними тренуваннями, спостерігалось не лише покращення якості життя, а й сповільнення прогресування ураження колінних суглобів, достовірно більш виражене, ніж в групі медикаментозного лікування.

Таким чином, включення в комплексне лікування хворих на ОА при МС фізичних тренувань у вигляді дозованої лікувальної ходьби, вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді призвело до збереження та посилення досягнутого при застосуванні комплексного лікування з включенням преформованих фізичних факторів зниження болю та покращання якості життя: через 3 місяця зберігався досягнутий анальгетичний та протизапальний ефект, достовірної різниці в інтенсивності больового синдрому та якості життя не було. Через 6 місяців з початку спостереження зберігались на досягнутому низькому рівні біль за ВАШ,

індекс Лекена та індекс EuroQol-5D. Позитивний ефект фізичних тренувань на больовий синдром та якість життя зберігався на протязі тривалого часу.

Максимально виражений знеболюючий ефект та покращення якості життя спостерігався у хворих 1-ї групи з інтенсивним больовим синдромом без синовіту, що може бути пояснене наявністю у цих хворих швидкого кісткового ремоделювання, що значно сповільнилось, а також зменшення негативного балансу кісткової маси під впливом фізичних тренувань.

Під впливом комплексного лікування з включенням фізичних тренувань різного характеру та інтенсивності спостерігалось зменшення окружності талії та індексу маси тіла в усіх групах. Спостерігався сприятливий вплив комплексного лікування і на артеріальний тиск, структуру судинної стінки (ТКІМ сонної артерії). Більш ефективними було лікування на ранніх стадіях ОА.

Спостерігався сприятливий вплив застосованого лікування на показники ліпідного обміну: досягнуто не лише зниження рівні загального холестерину, тригліцеридів, а й підвищення рівня α -холестерину, що є надзвичайно важливою і надзвичайно трудновиконаною задачею для медикаментозної терапії. Достовірних відмінностей в ефективності впливу на показники ліпідного обміну в залежності від характеру навантаження не одержано. Більш виражений корегуючий вплив на антропометричні чинники ризику та ліпідний обмін справляли фізичні тренування більшої інтенсивності.

Під впливом лікування спостерігалось зниження вмісту патогенетично значущих адипокінів: лептину, інсуліну, СРБ та ІЛ-1, що сприяло розриву патологічних зв'язків, покращенню трофіки суглобового хряща, зменшенню продукції прозапальних цитокінів і індукованих ним ММП, що відіграють основну патогенетичну роль в розвитку запалення в суглобі, деградації суглобового хряща, виникненні та прогресуванні ураження суглобового хряща і інших структурпогіршення якості життя та прогресуванні зменшення

суглобової щілини. Значнішими були позитивні зрушення в рівні адипокінів у хворих з I-II рентгенологічними стадіями ОА.

Аналіз віддалених результатів лікування показав наявність протективного впливу комплексного лікування з включенням фізичних тренувань різного характеру і інтенсивності не лише на больовий синдром, якість життя, маркери серцево-судинного ризику та вміст цитокінів, а й на швидкість прогресування ураження суглобового хряща у хворих на ОА при МС.

Модифікація способу життя у вигляді збільшення рухової активності, навіть на мінімальному рівні, вносить значний позитивний вклад у корекцію факторів ризику ураження ССС, виникнення та прогресування ОА.

Отже, застосування дозованої лікувальної ходьби, циклічних вправ без осьового навантаження на суглоби, вправ у воді в комплексному відновному лікуванні хворих на остеоартроз з метаболічним синдромом на амбулаторному етапі комплексно впливає на значущі ланки патогенезу остеоартрозу при метаболічному синдромі: справляє знеболюючий та імуномодулюючий вплив, сприяє корекції компонентів метаболічного синдрому та серцево-судинного ризику, зменшує медикаментозне навантаження на пацієнта.

Дозована лікувальна ходьба високої інтенсивності справляє достовірно більш значний вплив на інсулінрезистентність (зниження рівня інсуліну на 10%, індексу НОМА на 13%) та показники ліпідного обміну (зниження вмісту загального холестерину на 19%, ТГ на 29%, підвищення вмісту ХС ЛПВЩ на 4,2%) в порівнянні з дозованою лікувальною ходьбою низької інтенсивності. При 1-й стадії остеоартрозу клінічна ефективність різних видів вправ достовірно не відрізняється: спостерігається зниження болю на 54-58 %, індексу Лекена на 50-51%, індексу EuroQol-5D на 45-48%. При 2-й і 3-й рентгенологічних стадіях більш ефективні вправи без осьового навантаження на суглоби та вправи у воді: зниження інтенсивності болю за ВАШ на 47% та 24% відповідно, індексу Лекена на 37 та 30%, індексу EuroQol-5D на 36% та 25% вихідного рівня. Позитивний вплив кінезітерапії

на больовий синдром, якість життя, рівень ліпідів та адипокінів зберігається на протязі тривалого часу (12 місяців).

Результати цього розділу викладені в наступних працях:

1.Ефременкова Л.Н. Влияние физических нагрузок различной интенсивности на инсулинорезистентность у больных с метаболическим синдромом / Л.Н. Ефременкова // Український бальнеологічний журнал. 2005. № 3, 4. С. 81 – 83.

2.Якименко Е.А. Влияние комплексного лечения с включением криомагнитотерапии и диадинамотерапии на качество жизни, инсулинорезистентность и некоторые показатели гуморального иммунитета у больных остеоартрозом при метаболическом синдроме / Е.А.Якименко, Л.Н. Ефременкова // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. 2009. № 4. С. 41 – 43.

3.Якименко Е.А. Влияние комплексного лечения с включением криомагнитотерапии, диадинамотерапии и физических тренировок на качество жизни, инсулинорезистентность и гуморальный иммунитет у больных остеоартрозом на фоне метаболического синдрома / Е.А.Якименко, Л.Н.Ефременкова, В.В.Клочко // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2011. № 4. С. 18 – 20.

4. Клочко В.В. Фізична активність позитивно впливає на метаболічні фактори ризику у хворих з абдомінальним ожирінням / В.В. Клочко, Л.Н.Єфременкова, В.М.Бондар, О.М. Кобелева // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2012. Т.12, вип 3 (39). С.40 – 42.

5.Єфременкова Л.Н. Вплив комплексного лікування на перебіг остеоартрозу при метаболічному синдромі / Л.Н. Єфременкова // Інтегративна антропологія. 2012. № 2. С. 61 – 63.

6.Єфременкова Л.Н. Корекція серцево-судинного ризику та покращання якості життя у хворих з остеоартрозом при метаболічному синдромі / Л.Н.

Єфременкова, В.В. Ключко // Досягнення біології та медицини. 2012. № 2 (20). С. 56–58.

7. Ефременкова Л.Н. Влияние комплексного лечения с включением криомагнитотерапии, диадинамотерапии и физических тренировок на течение остеоартроза при метаболическом синдроме / Л.Н. Ефременкова // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2014. № 2. С. 18–20.

8. Ефременкова Л.Н. Влияние физических упражнений на течение остеоартроза коленных суставов при метаболическом синдроме. / Л.Н. Ефременкова // Medicus. 2016. № 3. – С.42–46.

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Біль є важливим клінічним проявом ОА опорних суглобів. Інтенсивність больового синдрому в дебюті ураження опорно-рухового апарату при ОА є важливим прогностичним чинником та маркером ризику виникнення необхідності протезування опорних суглобів [87,88].

При цьому відмічається менший взаємозв'язок між болем, рентгенологічною стадією за Kellgren J.H і Lawrence J.S. та перебігом у хворих на ОА колінних суглобів. Однак дослідження останніх років показали, що взаємозв'язок між інтенсивністю больового синдрому, рентгенологічною стадією ОА та його перебігом існує і щодо колінних суглобів [76,79].

За даними телефонного опитування 46394 респондентів у 16 країнах Європи в середньому 19% (найбільше 30% - у Норвегії, найменше - 12% у Іспанії) людей страждає на хронічний больовий синдром інтенсивністю більше 5 балів за ВАШ. Причому найпоширенішою причиною хронічного болю є саме ОА (у 34% відсотків респондентів) [89]. Дослідження останніх років показали, що погляд на хронічні больові синдроми, як на такі, що лише знижують якість життя, не впливаючи на його тривалість, помилковий.

Для людей похилого віку (старше 65 років) наявність хронічного больового синдрому, пов'язаного з ураженням опорно-рухового апарату, є несприятливим предиктором тривалості життя [91]. Дослідження тривалості дожиття на протязі 5 років осіб похилого віку за наявності больових синдромів, пов'язаних з ураженням опорно-рухового апарату різної інтенсивності, а також захворювань серцево-судинної системи та їх поєднання показало, що наявність больового синдрому хоча б середньої інтенсивності (більше 40 мм за ВАШ) у осіб старше 65 років є таким же фактором зменшення тривалості життя, як і наявність небезпечного захворювання серцево-судинної системи (дожиття на протязі 5 років у осіб з болем менше 40 мм за ВАШ та за відсутності хвороб серцево-судинної

системи становило 96%, за наявності болю більше 40мм за ВАШ без ураження серцево-судинної системи - 94%, а у осіб з болем 1-40 мм за ВАШ та наявністю хвороб серцево-судинної системи –92%, за наявності поєднання хронічного болю з інтенсивністю більше 40 мм за ВАШ та хвороби серцево-судинної системи дожиття становило 72%).

З цих позицій зрозуміле завдання про вивчення можливостей фармакологічної та нефармакологічної корекції та профілактики больових синдромів, пов'язаних з ураженням опорно-рухового апарату, і, зокрема, опорних суглобів, що деклароване багатьма міжнародними організаціями – EULAR, OARSI, ACR, JAPS [24, 25, 42,54].

Одночасна наявність ОА, ожиріння, АГ погіршує якість життя, робить більш складним підбір адекватної терапії та збільшує ризик несприятливого перебігу хвороб [229, 230, 232].

Таким чином, хворий за наявності ОА опорних суглобів з больовим синдромом у поєднанні з МС, знаходиться в замкнутому колі: наявність больового синдрому в опорних суглобах погіршує рухливість і сприяє збільшенню маси тіла, а зростаюча маса тіла сприяє прогресуванню ураження суглобів.

В дослідження ввійшли 523 хворих на ОА з МС та 74 хворих на ОА без МС. Групу референтних імунологічних показників, рівнів лептину, інсуліну, ІЛ-1 β становили 30 клінічно здорових донорів.

Проведене суб'єктивне, об'єктивне та лабораторно-інструментальне дослідження

Діагноз ОА ставили на основі критеріїв Л.И. Беневоленської і співавт. та EULAR

Критерії включення: наявність повного або неповного МС за критеріями АТР ІІІ, тобто наявність центрального ожиріння в поєднанні з хоча б двома з перерахованих ознак: АГ, гіпо α -холестеринемія, гіпертригліцеридемія. Наявність центрального ожиріння була обов'язковим критерієм включення.

Критерії виключення: наявність серцево-судинної катастрофи менш ніж за рік до початку дослідження, злякисні новоутворення будь-якої локалізації, важка серцева, ниркова та печінкова недостатність, лабільний перебіг цукрового діабету з епізодами гіпо- та гіперглікемії, кетонемією.

З обстежених 523 хворих з ОА при МС було 155 чоловіків та 368 жінок, середній вік становив $56,2 \pm 2,3$ року. В залежності від рентгенологічної стадії ОА хворих поділили на чотири групи: в 1-у ввійшли 190 хворих з першою рентгенологічною стадією, в 2-гу – 184 з другою, в 3-ю – 116 з третьою, та в 4-ту – 35 з четвертою стадією хвороби.

Групу порівняння становили 74 хворих з ОА без МС, середній вік становив $59,3 \pm 1,2$ року. Для співставлення з основними групами їх розділили в залежності від рентгенологічної стадії на 4 групи: 1п – 20 хворих з 1-ю рентгенологічною стадією, 2п - 20 хворих з 2-ю рентгенологічною стадією, 3п- 18 хворих з 3-ю рентгенологічною стадією, 4п – 16 хворих з 4 рентгенологічною стадією .

Методи лікування. На початку дослідження з кожним хворим було проведено бесіду про необхідність та характер модифікації способу життя, дієту та режим рухової активності, метою якого було зниження маси тіла та підвищення фізичної активності. Всі хворі одержували медикаментозну терапію згідно з вітчизняними та міжнародними рекомендаціями (антигіпертензивну, гіполіпідемічну, за необхідності знеболюючі та нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори).

Застосовувались преформовані фізичні фактори: кріомагнітотерапія (КМТ) на колінні суглоби, диадинамотерапія на передню та бічну черевну стінку (ДДТ), ампліпульстерапія (АМТ) та фізичні вправи (ФВ) (дозована лікувальна ходьба, циклічні вправи без осьового навантаження на суглоби, вправи у воді).

Процедури ДДТ та АМТ проводились за модифікованими методиками [225,226].

Після закінчення курсу комплексної терапії з застосуванням преформованих фізичних факторів пацієнти проводили фізичні тренування у вигляді дозованої ходьби на протязі 45-50 хв 3 рази на тиждень (підгрупи А), вправ без осьового навантаження на суглоби (підгрупи В), вправ у воді (підгрупи С). Підгрупи D одержували лише медикаментозну терапію.

За характером лікування хворі розподілились наступним чином. З 190 хворих 1-ї групи процедури КМТ одержували 15, ДДТ –15, АМТ –15, КМТ+АМТ – 15, КМТ+ДДТ –100, лише медикаментозну терапію – 30 осіб. З 184 хворих 2-ї групи процедури КМТ одержували 15, процедури ДДТ –15, АМТ –15, КМТ+АМТ –15, КМТ+ДДТ- 94, медикаментозну терапію –30. З 116 хворих 3-ї групи КМТ одержували 15, ДДТ –15, АМТ –15, КМТ+АМТ – 15, КМТ+ДДТ - 36, лише медикаментозну терапію – 20 осіб. З 33 хворих 4-ї групи КМТ+ДДТ одержували 18, лише медикаментозну терапію –15 обстежених. На амбулаторному етапі фізичними вправами займались хворі з груп КМТ+ДДТ для однорідності вихідної групи і можливості порівняння. Вправи у вигляді ДЛХ одержували 110 хворих (60 з 1-ї та 50 з 2-ї групи), вправи без осьового навантаження на суглоби (по 20 з 1-ї та 2-ї груп, 21 – з 3-ї і 18 з 4-ї групи).

Тривалість спостереження становила 2 роки.

Математичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel for Windows з обчисленням середніх величин параметрів і їх похибки.

Співставивши рентгенологічну стадію з характером та інтенсивністю больового синдрому у хворих на ОА, виявили, що сумарна інтенсивність больового синдрому при ОА колінних суглобів зростає зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання (рис.1). Прогресивно збільшується також альгофункціональний індекс Лекена та інтегральний показник якості життя - індекс EuroQol-5D. Причому при зростанні рентгенологічної стадії спостерігається збільшення інтенсивності болю і погіршення якості життя, достовірно в 4-й групі в порівнянні з 1-ю за всіма вивченими параметрами

(біль за ВАШ, альгофункціональний індекс Лекена та індекс якості життя EuroQol-5D). Вищесказане свідчить про збільшення інтенсивності болю, погіршення можливостей для самообслуговування та соціальної адаптації, тобто якості життя у хворих на ОА колінних суглобів зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання.

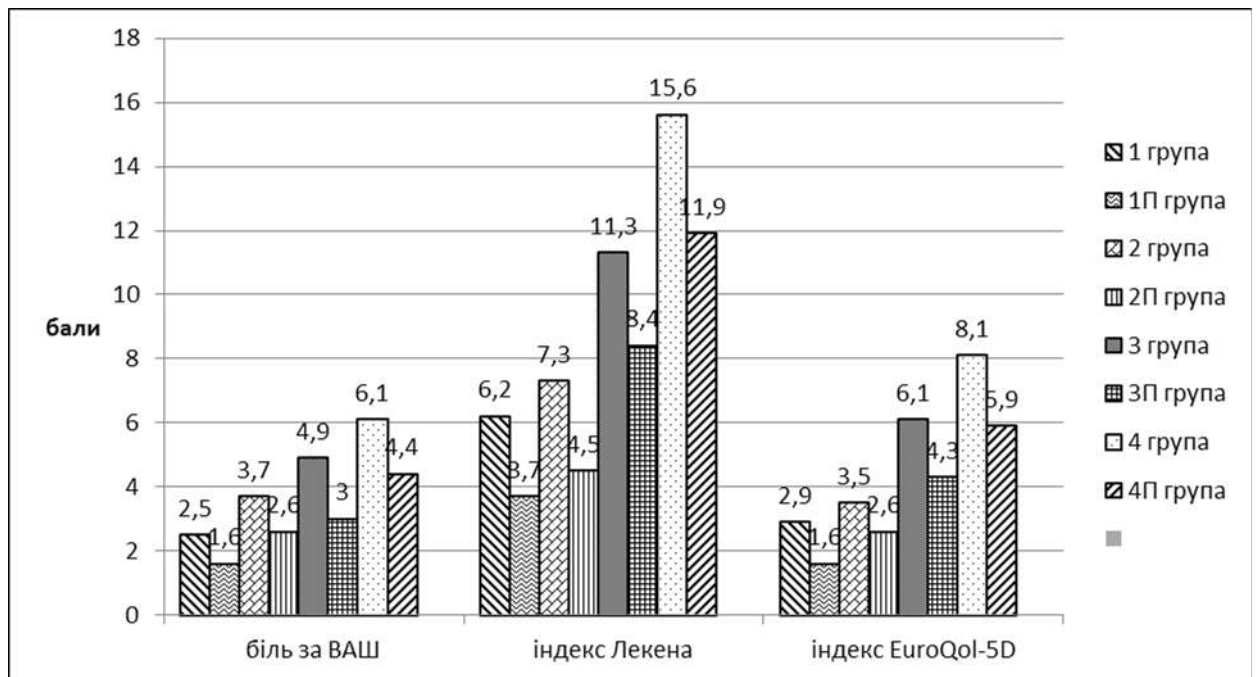


Рис. 1 Больовий синдром та показники якості життя у хворих на ОА за наявності МС (1-4 групи) та відсутності МС (1-4П групи) в залежності від рентгенологічної стадії

При зростанні рентгенологічної стадії змінюється не лише інтенсивність, а й характер больового синдрому. При початкових стадіях захворювання переважає запальний біль та біль, пов'язаний з ураженням білясуглобових тканин.

Із зростанням рентгенологічної стадії збільшується внесок в больовий синдром болю, пов'язаного з деформацією губчатої кістки та з венозним застоєм в ній. При 4-й рентгенологічній стадії ОА значно зростає частка болю, пов'язаного з венозним застоєм в субхондральній кістці та деформацією губчатої кісткової тканини, пов'язаної зі зменшенням товщини суглобового хряща.

Аналіз інтенсивності та характеру больового синдрому на початкових стадіях ОА дає можливість виділити декілька його варіантів: чітко виражений біль з переважанням запального компонента (групи 1.1. та 2.1. – інтенсивний больовий синдром, наявність короткочасної ранкової скутості та збільшення температури шкіри над суглобом, збільшення рівня гострофазових запальних показників, дуже швидкий і виражений позитивний ефект НПЗП); інтенсивний біль незапального характеру (інтенсивний біль – більше 3- 4 балів за ВАШ при опорі на суглоб та періодично нічний біль, відсутність ранкової скутості, незначне підвищення або нормальний рівень гострофазових запальних показників, мінімальні рентгенологічні зміни, низька ефективність застосування НПЗП); низькоінтенсивний біль переважно механічного характеру (2-3 бали за ВАШ), що періодично з'являється та зникає, тяжкість в ногах при тривалому стоянні та неможливість тривалого стояння, нормальний або трохи підвищений рівень гострофазових запальних показників, мінімальні рентгенологічні зміни, поганий ефект НПЗП. Механізм виникнення запального болю досить добре вивчений, а інтенсивний біль незапального характеру на початкових рентгенологічних стадіях може бути пов'язаний з ураженням біля суглобових тканин, швидким кістковим ремоделюванням та ураженням хряща, стан якого залежить від стану субхондральної кістки.

В кожній групі можна виділити хворих з різною інтенсивністю больового синдрому: неінтенсивний (до 4 балів за ВАШ), середньої інтенсивності (4-7 балів за ВАШ) та інтенсивний (більше 7 балів за ВАШ). Співставлення кількості, інтенсивності та характеру больового синдрому всередині кожної групи показало, що існують певні особливості больового синдрому. Так, в 1-й групі можна виділити групу хворих з больовим синдромом середньої інтенсивності, пов'язаним із запальними явищами у суглобі та наявністю синовіту. Ще одна група з інтенсивним больовим синдромом характеризується больовими відчуттями при пальпації кісток та білясуглобових тканин, механічним характером болю та вираженим

зниженням якості життя за рахунок депресії (це виключно жінки з тривалістю менопаузи до 5-ти років). Решта хворих характеризуються мінімальною вираженістю або відсутністю запальних явищ у суглобах та больовим синдромом невеликої інтенсивності (менше 4 балів за ВАШ).

В 2-й групі поряд з сумарним збільшенням інтенсивності больового синдрому спостерігається збільшення кількості хворих із запальними явищами в суглобах. Кількість хворих з механічним характером болю більшої інтенсивності вірогідно не змінюється (22 хворих (11,8%) в порівнянні з 18 (9,47%), але навіть у групі менш вираженого болю його інтенсивність в порівнянні з 1-ю групою достовірно збільшується.

В 3-й групі спостерігається значне збільшення інтенсивності больового синдрому, його вираженості, тривалості та стійкості. При цьому зменшується різниця в інтенсивності болю, пов'язаного з наявністю запального процесу, та механічного болю.

В 4-й групі спостерігається інтенсивний, стійкий, тривалий біль, що пов'язаний з глибоким ураженням всіх структур суглоба. Спостерігається виражений тривалий нічний біль, що може бути пов'язаний з венозним застоєм в субхондральній кістці, мікропереломами трабекул за зниження амортизуючої дії суглобового хряща та деформацією субхондральної кістки.

Співставлення інтенсивності больового синдрому хворих на ОА за наявності та відсутності МС (рис.1) показало, що за наявності МС при співставимій рентгенологічній стадії інтенсивність больового синдрому більша, а якість життя гірша, ніж за його відсутності, що може бути пояснене модуляцією адипокінами (зокрема лептином) активності больових рецепторів, більшою концентрацією прозапальних цитокінів, асоційованою з ІР [11], що співпадає з даними Копилової Д.А. та співавт.[130]. Слід відмітити, що інтенсивний больовий синдром при ОА є самостійним маркером несприятливого перебігу ОА на будь-якій стадії та асоційований з підвищенням потреби в протезуванні суглобів.

За наявності МС у хворих на ОА достовірно частіше спостерігається синовіт, ніж за відсутності МС, що може бути пояснене негативним впливом дисліпідемії на запальні процеси [233].

Зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА погіршується ефективність медикаментозного лікування больового синдрому за оцінкою хворого та лікаря. Показник інтегральної ефективності лікування як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря прогресивно зменшується зі збільшенням рентгенологічної стадії. Ефективність лікування як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря достовірно гірша в 4-й групі в порівнянні з 1-ю. Погіршення ефективності лікування при ОА зі зростанням рентгенологічної стадії може бути пояснене ускладненням патогенезу болю, збільшенням інтенсивності запального процесу, активізацією аутоімунних реакцій та збільшенням концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-6), що прямо асоційовані з інтенсивністю болю, оскільки модулюють активність больових рецепторів, вичерпанням компенсаторних механізмів, мікропереломами трабекул субхондральної кістки та порушенням кровообігу в субхондральній кітці, які в комплексі дають інтенсивний і стійкий больовий синдром. Інтенсивний біль асоційований з погіршенням прогнозу – більш швидким прогресуванням ураження суглобового хряща та збільшенням потреби у протезуванні суглобів. Причому погіршення ефективності лікування зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання спостерігається в багатьох дослідженнях як НПЗП, так і повільнодіючих симптоммодифікуючих перепаратів [97, 99, 105, 234-236].

Таким чином, больовий синдром при ОА колінних суглобів має різний характер та інтенсивність в залежності від рентгенологічної стадії захворювання, тобто від етапу захворювання. Інтенсивність больового синдрому збільшується, а якість життя погіршується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання. Зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА збільшується внесок в больовий синдром тих компонентів болю (мікропереломи трабекул субхондральної кістки, деформація субхондральної

кістки, венонний застій), можливість впливу на які за допомогою лікарських засобів дуже обмежена. Цим можна пояснити той факт, що ефективність лікування за оцінкою як пацієнта, так і лікаря також прогресивно погіршується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання.

За наявності МС ОА характеризується більш інтенсивним больовим синдромом: біль за ВАШ за наявності МС при співставній рентгенологічній стадії інтенсивніший на третину $2,5 \pm 0,3$ проти $1,6 \pm 0,2$ при 1-й стадії, $3,7 \pm 0,4$ проти $2,6 \pm 0,3$ при 2-й, $4,9 \pm 0,7$ проти $3,0 \pm 0,6$ при 3-й $6,1 \pm 0,9$ проти $4,4 \pm 0,2$ при 4-й). Гіршою була якість життя : така ж закономірність і щодо індексу Лекена ($6,2 \pm 0,9$ проти $3,7 \pm 0,7$ при 1-й стадії, $7,3 \pm 1,0$ проти $4,5 \pm 0,6$ при 2-й, $11,3 \pm 1,1$ проти $8,4 \pm 0,9$ при 3-й і $15,6 \pm 1,3$ проти $11,9 \pm 1,1$ при 4-й) та індексу EuroQol-5D ($2,9 \pm 0,3$ проти $1,55 \pm 0,2$, $3,5 \pm 0,3$ проти $2,6 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,7$ проти $4,2 \pm 0,5$ та $8,1 \pm 0,8$ проти $5,9 \pm 0,7$ відповідно в 1-й, 2-й, 3-й та 4-й групах).

Аналіз результатів об'єктивного дослідження показав, що в усіх групах було наявне збільшення ІМТ та ОТ, причому спостерігалась тенденція до збільшення ОТ та ІМТ в 2-й, 3-й та 4-й групах в порівнянні з 1-ю, однак достовірні відмінності в ОТ та ІМТ спостерігались лише між 1-ю та 4-ю групами, тобто у хворих з 4-ю рентгенологічною стадією ОА ОТ та ІМТ були достовірно вищі, ніж в 1-й.

Такий факт може бути пояснений з позиції надмірної маси тіла, як фактора прогресування ОА колінних суглобів, тобто збільшення ОТ та ІМТ асоційоване зі зростанням ризику прогресування ураження суглобового хряща, а у осіб з нижчим ІМТ за інших рівних умов прогресування ОА відбувається повільніше, або не відбувається взагалі, тобто у осіб з нижчим ІМТ взагалі шанси досягти пізніх рентгенологічних стадій ОА набагато менші [229, 232, 237].

Слід відмітити, що взаємозв'язок між прогресуванням ураження суглоба при ОА та надмірною масою тіла виходить за межі механічного ушкодження структур суглоба під впливом механічного тиску, оскільки існують

дослідження, в яких показано, що надмірна маса тіла асоційована з прогресуванням ураження дрібних суглобів кистей, які не знаходяться під негативним впливом маси тіла [229, 232]. Можливим поясненням такого факту є вплив адипокінів (в основному негативний) на мікроциркуляцію, метаболізм суглобового хряща, субхондральної кістки та пов'язане з цим прогресування ураження структур суглобів та наявність спільних ланок патогенезу у компонентів МС та ОА [230, 238].

Вивчення компонентів МС у обстежених хворих показало наявність збільшення ОТ, ІМТ, підвищення САД та ДАД, ЗХС, ТГ, зниження ХС ЛПВЩ, зростання вмісту інсуліну, індексу НОМА, лептину, АДМА та ТКІМ сонної артерії як у жінок, так і у чоловіків з достовірністю відмінностей в порівнянні з усіма групами хворих на ОА без МС зі співставними рентгенологічними стадіями. Спостерігалась тенденція до підвищення ОТ, ІМТ, рівнів інсуліну, індексу НОМА, лептину, ЗХС, ТГ, АДМА та ТКІМ сонної артерії з підвищенням рентгенологічної стадії ОА як за наявності так і за відсутності МС, при цьому достовірності відмінності досягала між 1-ю та 4-ю групами, що співпадає з даними Роттердамського та Рейкьявікського досліджень [95, 104] про наявність асоціації між маркерами серцево-судинного ризику, зокрема ТКІМ сонної артерії, дисліпідемією та погіршенням перебігу ОА опорних суглобів і збільшенням потреби в їх протезуванні у літніх жінок, що може бути пояснене тим, що ТКІМ сонної артерії є маркером стану сполучної тканини не лише судин, а й опорних суглобів, а дисліпідемія має негативний вплив на мікроциркуляцію та активізує прозапальний стан імунної системи, що, в свою чергу, сприяє погіршенню перебігу ОА.

Дослідження вмісту ТТГ у хворих на ОА з МС показало високий нормальний вміст гормона без достовірної різниці між групами, у хворих на ОА без МС спостерігався низький нормальний вміст ТТГ також без достовірної відмінності між групами, причому за наявності МС вміст ТТГ у всіх групах був достовірно вищий, без виходу за межі референтних величин.

Збільшення вмісту ТТГ у хворих на ОА з МС може мати негативний вплив на серцево-судинний прогноз та стан суглобових тканин, як опосередковано, через збільшення дисліпідемії, так і безпосередньо за рахунок негативного впливу зниження тиреоїдних гормонів на метаболізм суглобового хряща [213, 239, 240].

У хворих з ОА без МС показники ліпідного та вуглеводного метаболізму не відрізнялись від референтних величин і були достовірно нижчими, ніж в основних групах, однак спостерігалась тенденція до зростання вмісту лептину зі зростанням рентгенологічної стадії з досягненням достовірності між 1-ю та 4-ю групами, що може бути свідченням незалежного від маси тіла негативного внеску лептину в патогенез ураження опорних суглобів [32, 33, 238].

Співставлення рівня лептину у хворих 1-ї-4-ї груп показало, що у хворих 1-ї групи він найнижчий, достовірно підвищення спостерігається у хворих 2-ї ($p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю) та 3-ї груп ($p < 0,05$ між 2-ю та 3-ю). У хворих 4-ї групи рівень лептину достовірно не відрізняється від такого в 3-й групі.

Спостерігалось збільшення ТКІМ сонної артерії зі зростанням рентгенологічної стадії ОА та вмісту АДМА з достовірною відмінністю між групами, що може бути пов'язане з важливою роллю порушень кровообігу, маркерами яких є ТКІМ та АДМА. Крім того, АДМА утворюється лише в результаті розпаду протеїнів, що містять аргінін, тому збільшення його вмісту може бути не лише маркером ендотеліальної дисфункції, а й показником збільшення швидкості деградації білків, зокрема сполучної тканини [214].

Високий рівень лептину у обстежених хворих обумовлений значною масою жирової тканини. Цей адипокін справляє вплив на системне запалення, яке грає активну роль в розвитку судинних катастроф і органної недостатності. Доведено наявність рецепторів до лептину на хондроцитах в експерименті та показано взаємозв'язок між спорідненістю лептину до рецепторів на хондроцитах та прогресуванням ураження суглобового хряща

при ОА [33]. Прозапальні цитокіни ІЛ –1 та -6 відіграють певну, іноді досить значну, роль у виникненні і прогресуванні ураження суглобового хряща, структурно подібні до лептину, їх продукція збільшується за наявності впливу лептину на імунокомпетентні клітини.

Рівень С-РБ корелює з рівнем ІЛ – 6, що відіграє важливу роль в розвитку і прогресуванні системного запалення з в'ялим перебігом, тому його рівень є одним з маркерів системного запалення. Високий рівень СРБ є незалежним маркером виникнення та несприятливого перебігу судинних катастроф [212].

Вивчення стану клітинного імунітету у хворих з ОА при МС в порівнянні з хворими без МС, що у хворих з ОА при МС нижчий абсолютний та відносний вміст CD3+- лімфоцитів ($0,358 \pm 0,015 \times 10^9$ проти $0,913 \pm 0,012 \times 10^9$ абсолютний та $30,3 \pm 2,9$ проти $53,0 \pm 7,3$ відносний) і нижче співвідношення CD4+- лімфоцити / CD8+- лімфоцити ($1,1 \pm 0,09$ проти $2,1 \pm 0,01$), скрізь ($p < 0,05$).

Про порушення регуляторних впливів у імунній системі свідчило і підвищення вмісту Ig G ($15,9 \pm 0,5$ г/л проти $11,7 \pm 0,6$ г/л), М ($1,51 \pm 0,2$ г/л проти $0,93 \pm 0,05$ г/л), ЦК ($142,6 \pm 1,3$ у.о., на 37,9%), С-РБ ($10,2 \pm 0,3$ мг/л, на 54,5%) та ІЛ-1 ($7,9 \pm 0,75$ пг/мл проти $3,9 \pm 0,2$ пг/мл), кругом ($p < 0,05$). Таким чином, у хворих МС та ОА в порівнянні з хворими без МС спостерігається дефіцит Т-ланки імунітету, що виражається в зниженні вмісту -лімфоцитів, співвідношення CD4+- лімфоцити / CD8+- лімфоцити, що призводить до дизрегуляції ефекторної ланки імунної системи. Ці зміни призводять до підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-6, що сприяють ураженню суглобового хряща та субхондральної кістки при ОА та МС).

Підвищення рівня лептину та ІР асоціюється з порушенням співвідношення різних ланок імунної системи, що призводить до порушення гомеостатичного балансу [241-245].

Про зрив імунологічної толерантності у хворих ОА при МС свідчить той факт, що у 19 (55,9 %) з 34 хворих групи на ОА при МС (по 17 хворих з 1-ї та 2-ї груп) було виявлено ауто антитіла в низьких титрах: у 6 антинуклеарні, у 1 – антимітохондріальні та у 12 – антиендотеліальні, що значно перевищує рівень аутоантитіл в середньому в популяції (1-5%). Рівень СРБ становив в групі з АНА $6,4 \pm 0,3$ мг/л, за наявності антимітохондріальних антитіл – $5,5 \pm 0,2$ мг/л, за наявності антиендотеліальних антитіл – $2,3 \pm 0,1$ мг/л (достовірна різниця вмісту СРБ у групі АНА та антиендотеліальних антитіл, $p < 0,05$).

Таким чином, ОА при МС характеризується більш частим, ніж в цілому в популяції, виявленням аутоантитіл різних типів, що відіграють роль в ураженні органів-мішеней або асоційовані з їх ураженням.

Одним з проявів зриву імунологічної толерантності є синовіт, який виникає при наявності антитіл до компонентів сполучної тканини. Виникнення синовіту є фактором, що погіршує перебіг ОА та сприяє прогресуванню ураження суглобового хряща. Дослідження особливостей перебігу ОА при МС за наявності та відсутності синовіту показало, що за наявності синовіту больовий синдром інтенсивніший і якість життя гірша [45,67].

Співставлення рівнів лептину у чоловіків та жінок за наявності та відсутності синовіту показало, що у хворих за наявності синовіту достовірно вищий рівень лептину як у жінок ($24,6 \pm 0,6$ пг/мл проти $14,3 \pm 0,7$ пг/мл при відсутності, $p < 0,01$), так і у чоловіків ($8,2 \pm 0,3$ пг/мл проти $4,9 \pm 0,3$ пг/мл при відсутності, $p < 0,01$), що є доказом незалежного від маси тіла прозапального впливу лептину [246].

Порівняння ШОЕ, вмісту С-РБ, ЦІК та ІЛ-1 показало, що у хворих за наявності синовіту ШОЕ ($22,5 \pm 0,15$ проти $12,7 \pm 0,11$, $p < 0,05$), вміст С-РБ ($9,4 \pm 0,5$ мг/л проти $7,6 \pm 0,4$ мг/л, $p < 0,05$), ЦІК ($134,5 \pm 1,2$ у.о. проти $116,5 \pm 1,1$ у.о., $p < 0,05$) та ІЛ-1 ($13,4 \pm 0,9$ пг/мл проти $4,9 \pm 0,6$ пг/мл, $p < 0,05$)

достовірно вищі, що свідчить про наявність запального процесу та порушення елімінації ЦК у цих хворих.

Ці дані співпадають з даними досліджень про лептин, як запальний адипокін, що відіграє самостійну роль в процесі ураження суглобів при ОА не тільки за наявності ожиріння [240, 241], і не просто є показником надмірної маси тіла, яка сприяє ураженню опорних суглобів за рахунок постійного механічного перевантаження. Відсутність рецепторів до лептину в експериментальних тварин грає протективну роль щодо ураження суглобів, навіть за наявності такого сильного фактора ризику, як надмірна маса тіла. Субклінічне хронічне запалення, асоційоване з ІР, сприяє погіршенню мікроциркуляції та активації запальних процесів, зокрема в суглобах, що сприяє погіршенню перебігу ОА.

Таким чином, у хворих з МС ОА характеризується більш інтенсивним больовим синдромом, гіршою якістю життя, наявністю виражених метаболічних факторів ризику, атерогенним станом ліпідного обміну, підвищенням рівнів лептину, запальних маркерів, ІР, порушенням співвідношення регуляторних ланок клітинного імунітету, наявністю аутоімунних реакцій, прозапальним станом імунної системи, більш частим розвитком синовіту та прогресуванням ураження суглобів.

Показано асоціацію між станом судинної стінки (ТКІМ сонної артерії) та ураженням опорних суглобів, що викликають потребу в протезуванні [114, 120], що підтверджено в нашому дослідженні щодо асоціації зростання рентгенологічної стадії ОА зі зростанням вмісту ЗХС, ТГ, ТКІМ та АДМА. Одним з можливих варіантів пояснення цієї асоціації є той факт, що ТКІМ є, окрім прямого значення – стану судинної стінки артерії еластичного типу, показником інтегрального стану всієї сполучної тканини, а збільшення її асоційоване з ураженням сполучної тканини не лише судин, а й кісток, хрящів та інших елементів. АДМА, на відміну, від симетричного диметиларгініну, утворюється в результаті руйнування білкових макромолекул, зокрема, колагену, тобто рівень АДМА може бути одним з

непрямих індикаторів руйнування колагену, однак дослідження в цьому напрямі лише починаються [71]. Ще одним можливим механізмом взаємозв'язку є наявність дисфункції ендотелію та ураження судинної стінки, що погіршує кровоплин в субхондральній кістці, які в певний проміжок часу (наприклад, при зниженні рівнів статевих гормонів, що в обох статей сповільнюють ремоделювання остеобластів та хондробластів) можуть послужити пусковим моментом ураження хряща та субхондральної кістки, оскільки трофіка хряща та його стан залежать від кровопостачання та стану субхондральної кістки [247].

Метою лікування хворих на ОА при МС (зокрема, і нашою) є: зменшення інтенсивності болю, покращення якості життя, сповільнення прогресування ураження тканин суглоба, максимально можлива корекція факторів ризику судинних катастроф (АГ, надмірна маса тіла, дисліпідемія, ІР) [24,25].

Включення ДДТ в комплексне лікування хворих на ОА при МС (рис.2) мало певний знеболюючий ефект, більше виражений у хворих 1-ї та 2-ї груп. Вплив ДДТ на больовий синдром в короткочасній перспективі достовірно не відрізняється від змін в групі базового медикаментозного лікування.

Застосування ДДТ призвело до зменшення ОТ та зниження маси тіла (зниження ІМТ), причому більш значне зменшення ОТ та ІМТ спостерігалось у хворих 1-ї та 2-ї груп (зниження ІМТ на 2,6% та на 2,9% в 2-й групі, $p < 0,05$) та ОТ на 2,9% в 1-й групі та на 2,8% в 2-й групі, $p < 0,05$). В 3-й групі ОТ зменшилась на 2,6% , ІМТ зменшився на 2,7%.

Відбулось зниження рівнів інсуліну, індексу НОМА та лептину, причому максимально вираженими позитивні зміни за всіма вивченими показниками були у хворих 1-ї та 2-ї груп (кругом відмінність достовірна, $p < 0,05$).

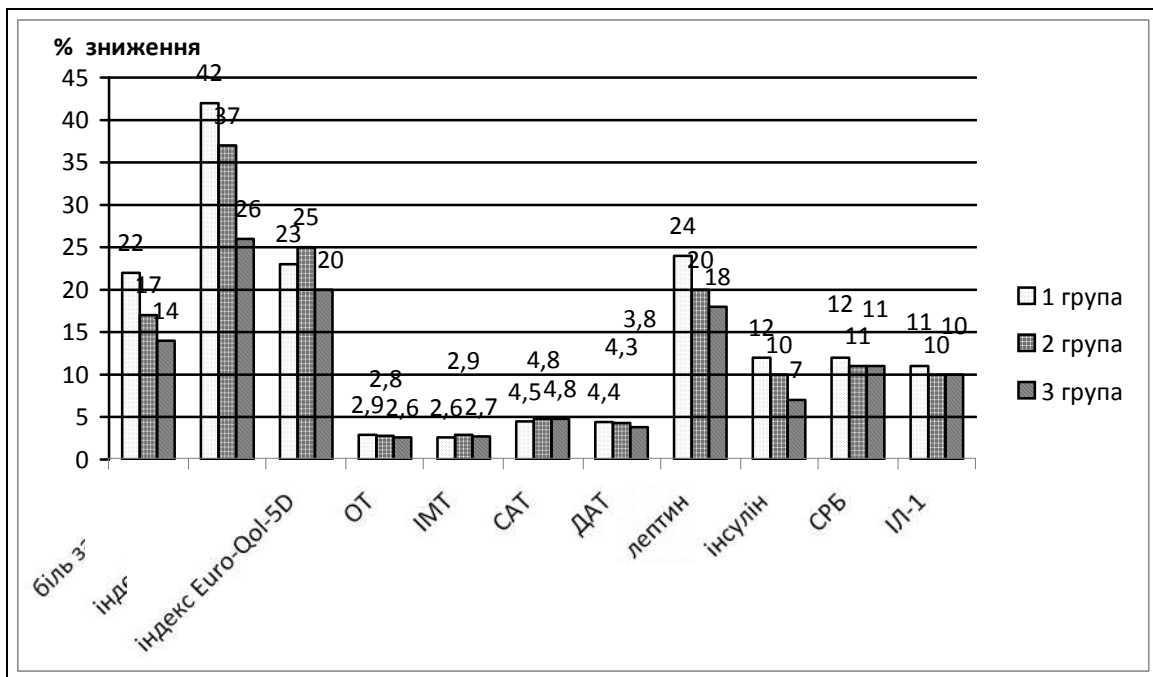


Рис. 2 Вплив ДДТ на больовий синдром, якість життя, компоненти МС та рівень адипокінів у хворих на ОА при МС (% зниження в порівнянні з вихідним рівнем).

Зниження рівня інсуліну становило 12% в 1-й групі, 10% в 2-й групі та 7% в 3-й групі. Зменшення ІР проявлялось у достовірному зниженні індексу НОМА по 15% в 1-й та 2-й групах і 13% в 3-й групі. Зниження ІР асоційоване зі зниженням рівня лептину на 24,7%, 20% та 18% у жінок в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно. Така ж закономірність спостерігалась у чоловіків 23,6% в 1-й групі, 17,4% в 2-й групі та 17,8% в 3-й групі. Спостерігалось зниження рівня С-РБ без достовірних відмінностей по групах.

Таким чином, включення ДДТ в комплексне лікування хворих на ОА з МС при мінімальному короточасному впливі на больовий синдром та якість життя, співставимому з впливом виключно медикаментозної терапії, призвело до достовірної корекції метаболічних чинників ризику – зменшенню ОТ та ІМТ, збільшенню чутливості тканин до інсуліну, про що свідчить зниження вмісту інсуліну та індексу НОМА, зменшення ІР

асоційоване зі зниженням вмісту лептину, причому зниження вмісту лептину більш значне, ніж зниження вмісту інсуліну та індексу НОМА. Достовірно знижувався САТ та ДАТ. Позитивний вплив ДДТ на метаболічні чинники ризику може бути пов'язаний з притаманним ДДТ покращенням кровоплину у жировій тканині під електродами, збільшенням чутливості адипоцитів до інсуліну та активізацією метаболізму [59, 169].

Включення АМТ в комплексне лікування (рис.3) мало позитивний вплив на метаболічні чинники ризику: ОТ знизилась в 1-й групі на 2,3%, на 2,4% в 2-й, на 2,3% в 3-й. ІМТ знизився відповідно на 2,3%, 2,6% та 2,4%. САТ знизився на 7,5% в 1-й групі, 7,8% в 2-й та 7,4% в 3-й, ДАТ на 5,4%, 5,3% та 4,8% відповідно. Спостерігалось під впливом включення АМТ в комплексне лікування зниження вмісту інсуліну, більш значне в 1-й групі - 10% , 9% в 2-й та 6% в 3-й групі. Збільшувалась і чутливість тканин до інсуліну, про що свідчило зниження індексу НОМА на 12% , 13% та 11% в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно.

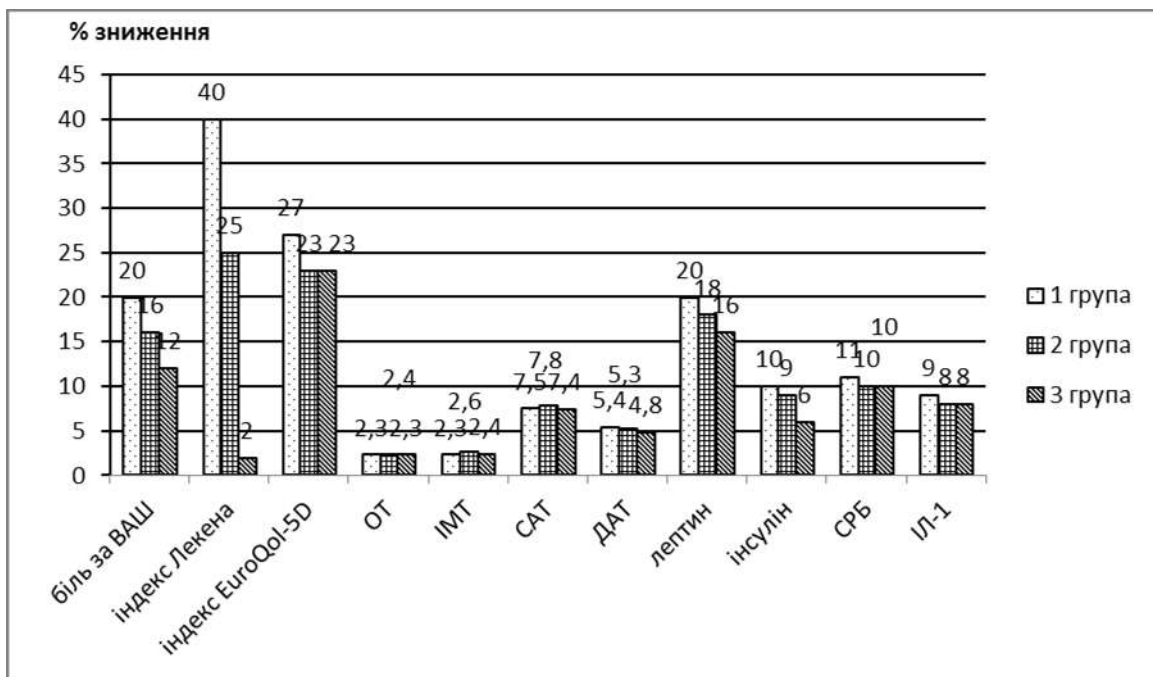


Рис. 3 Вплив АМТ на компоненти МС та рівень адипокінів у хворих на ОА при МС (% зниження в порівнянні з вихідним рівнем).

Зниження рівня інсуліну та ступеня ІР супроводжувалось значним та достовірним зниженням рівня лептину як в жінок (на 19,7% в 1-й групі, на 18% в 2-й, на 17% в 3-й) та чоловіків (на 21%, 16% та 17% в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно).

Слід відмітити виражений вплив АМТ на АТ, більш значний, ніж ДДТ, що може бути пояснене вазодилатуючим ефектом процедури та покращенням ниркового кровоплину [167, 169].

. Включення АМТ в комплексне лікування призводило до корекції метаболічних чинників ризику: зниження у всіх трьох групах ОТ, маси тіла (зниження ІМТ), інсуліну, індексу НОМА, лептину, достовірного, але менш вираженого, ніж при застосуванні ДДТ; а також вираженого зниження САТ та ДАТ, достовірно більш значного, ніж при застосуванні ДДТ (кругом відмінність достовірна, $p < 0,05$).

Включення КМТ до комплексного лікування (рис.4) призвело не лише до достовірного зменшення інтенсивності больового синдрому (зменшення інтенсивності болю за ВАШ), та покращання якості життя (зменшення індексу Лекена, індексу EuroQol-5D), але й до зниження підвищеного ШОЕ, вмісту С-РБ, ІЛ-1, ЦК, підвищення зниженого вмісту CD3+-лімоцитів (кругом різниця достовірна, $p < 0,05$), що свідчить про зменшення прозапального стану імунної системи. Застосування КМТ у хворих на ОА призвело не лише до активізації повсякденної активності, а й до достовірного ($p < 0,05$) зменшення балів шкали неспокою/депресії, що може бути пояснено стимуляцією локальною холодовою дією синтезу енкефалінів та ендорфінів.

Співставлення динаміки скарг, індексу Лекена та індексу EuroQol-5D у хворих різних груп показало, що максимально виражене зниження інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя спостерігалось в хворих 1-ї та 2-ї груп (зменшення болю за ВАШ на 37% та 25% відповідно), індексу Лекена на 52% та 37%, індексу EuroQol-5D на 24% та 32%, менш вираженим був знеболюючий ефект у хворих 3-ї групи

(зниження болю за ВАШ 19% , індексу Лекена на 26% , індексу EuroQol-5D на 26% . Достовірної зміни маси тіла не спостерігалось.

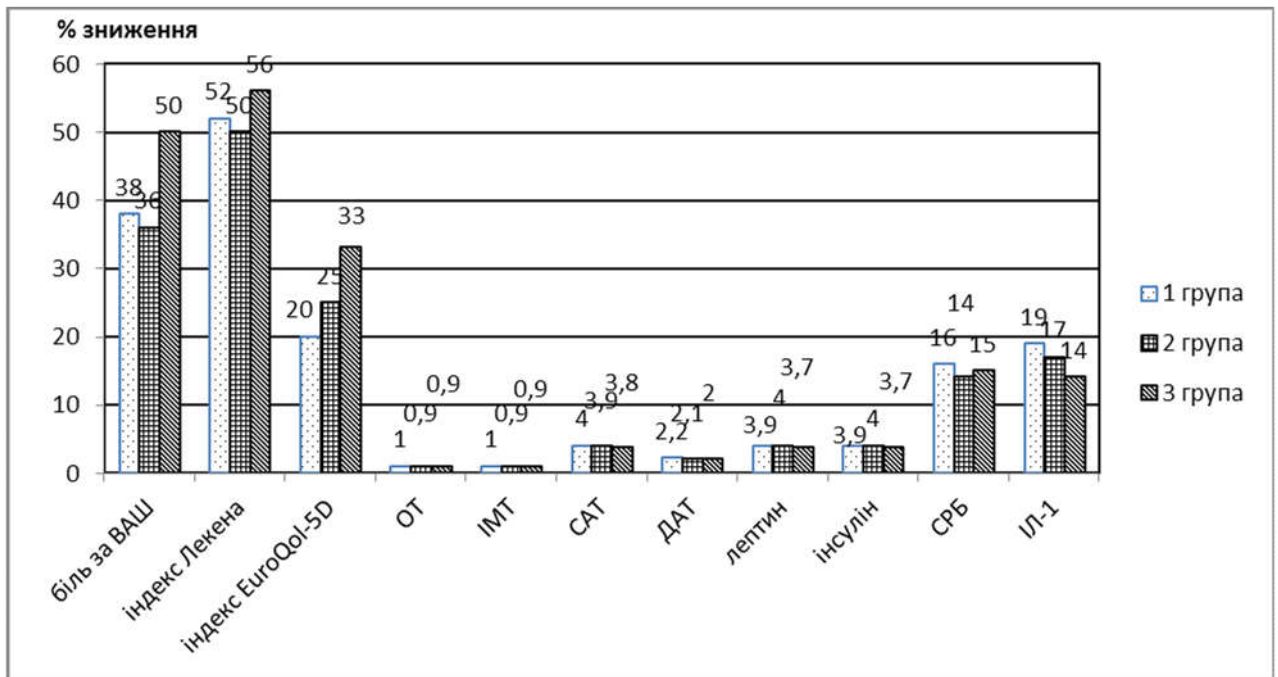


Рис. 4 Вплив КМТ на больовий синдром, якість життя, компоненти МС та маркери запалення у хворих на ОА при МС (% зниження в порівнянні з вихідним рівнем).

Зниження рівня гострофазових запальних показників було в усіх групах співставним.

Співставлення вираженості зниження болю та покращення індексів якості життя під впливом КМТ в порівнянні з медикаментозним лікуванням показало зростання позитивного ефекту майже в 2 рази. Досягнуто достовірного зменшення вмісту ІЛ-1, чого не спостерігалось у групі медикаментозної терапії [50, 51, 53].

Оскільки запальний процес відіграє значну роль в ураженні суглобового хряща і сполучної тканини у хворих на ОА, зменшення інтенсивності запального процесу важливе не лише для покращання якості життя, але й для гальмування ураження суглобового хряща при ОА.

Таким чином, у хворих на ОА колінних суглобів при МС включення в комплексне лікування КМТ призводить до достовірного зменшення інтенсивності больового синдрому, покращання якості життя та зменшення підвищеного вмісту гострофазових запальних маркерів, причому максимальний знеболюючий ефект та підвищення якості життя спостерігаються у хворих з 1-ю та 2-ю рентгенологічною стадією ОА. Інтенсивність знеболюючого ефекту та покращення якості життя значно перевищує ефективність базового медикаментозного лікування.

Застосування КМТ та АМТ (рис. 5) справляло позитивний вплив на больовий синдром та якість життя у хворих на ОА при МС. Спостерігалось зменшення інтенсивності болю за ВАШ, покращення якості життя у вигляді зменшення індексів Лекена та EuroQol-5D. Максимально вираженим був позитивний ефект цього методу лікування у хворих з початковими рентгенологічними стадіями ОА.

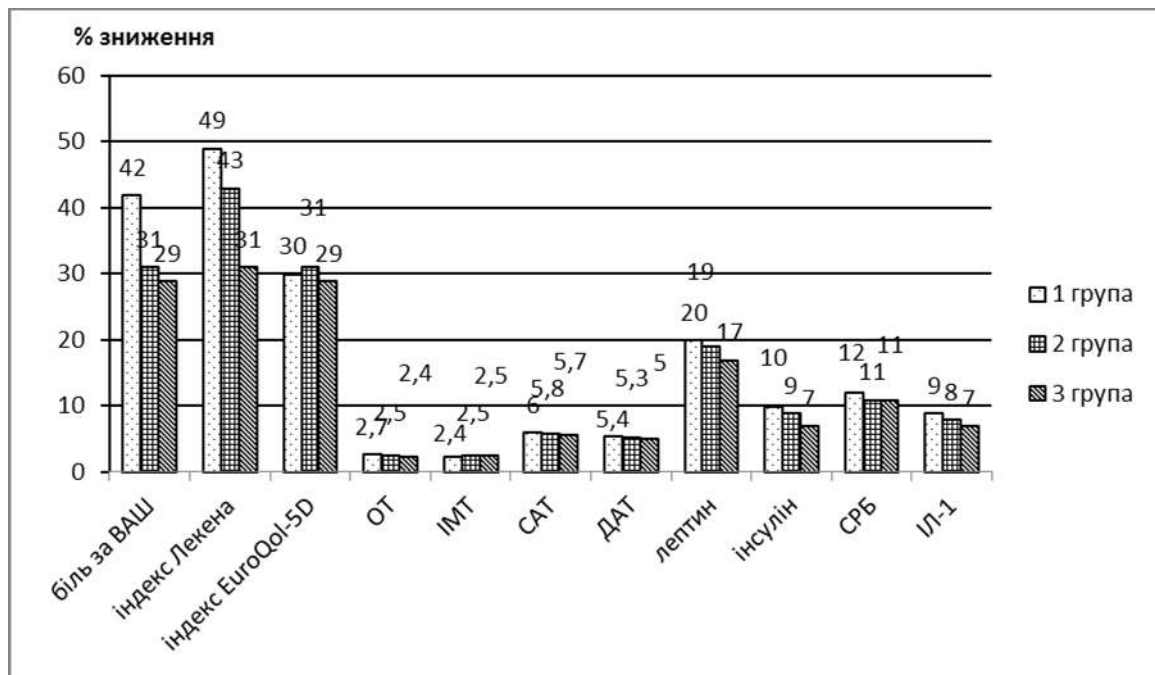


Рис. 5 Вплив застосування КМТ та АМТ на больовий синдром, якість життя, компоненти МС та рівень адипокінів у хворих на ОА при МС (% зниження в порівнянні з вихідним рівнем).

Так біль за ВАШ зменшився в 1-й групі на 42% , в 2-й – на 31% , в 3-й на 29%; індекс Лекена – на 49%, 43% та 31% відповідно. Зниження індексу EuroQol-5D склало в 1-й групі 30%, в 2-й групі 31% в 3-й групі 29%.

Під впливом застосованого лікування відбувалась корекція метаболічних чинників ризику: зниження ОТ та ІМТ, рівнів лептину, інсуліну та індексу НОМА в чоловіків та жінок. Зниження ОТ становило в 1-й групі 2,7%, в 2-й – 2,5%, в 3-й – 2,4%. Зниження ІМТ відбувалось рівномірно в усіх досліджуваних групах - на 2,4% в 1-й групі, на 2,5% в 2-й та 3-й групах. Спостерігалось достовірне зниження АТ в усіх групах. Зниження САТ становило 6% в 1-й групі, 5,8% в 2-й і в 3-й групі. Зниження ДАТ 5,4%, 5,3% та 5% відповідно. Про зменшення ІР свідчило зниження вмісту інсуліну та індексу НОМА. Вміст інсуліну зменшився на 10% в 1-й групі, на 9% в 2-й групі та 7% в 3-й групі. Індекс НОМА на 12%, 13% та 10% відповідно. Зменшувався також вміст лептину як у жінок, так і у чоловіків. Зменшення становило у жінок в 1-й групі 20,2%, в 2-й - 19% і в 3-й 17%; у чоловіків 19,6%, 16,3% та 15,8% відповідно.

При поєднаному застосуванні КМТ та АМТ спостерігалось потенціювання позитивних ефектів обох процедур: знеболюючого, короточасного протизапального та імуномодуючого ефекту КМТ та корегуючого впливу АМТ на метаболічні чинники ризику, лептин- та інсулін резистентність, маркери ендотеліальної дисфункції. Досягнуто максимальної корекції АТ в порівнянні з іншими групами.

В результаті включення КМТ та ДДТ в комплексне лікування хворих на ОА при МС спостерігалось потенціювання позитивних ефектів: достовірне зниження інтенсивності болю по ВАШ, альгофункціонального індекса Лекена; покращення якості життя за всіма позиціями шкали EuroQol-5D, а також індекс EuroQol-5D. При цьому в хворих 1-ї та 2-ї груп позитивна динаміка була більш виражена (зменшення болю за ВАШ на 48% (з $2,5 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,2$) та 35% (з $3,7 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,2$ відповідно), індексу Лекена на 56% та 45%, індексу EuroQol-5D на 34% (з $2,9 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,1$) та 43% (з $3,5 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,1$). Менш вираженим був знеболюючий ефект у хворих 3-ї групи (зниження болю за ВАШ 30,9% (з $4,9 \pm 0,5$ до $3,4 \pm 0,4$), індексу Лекена на 33,6% (з $11,3 \pm 1,1$ до $7,3 \pm 0,9$), індексу EuroQol-5D на 34,4% (з

6,1±0,7 до 4,0 ± 0,5) і мінімальним – у хворих 4-ї групи (зниження болю за ВАШ на 18%, з 6,1 ± 0,9 до 5,0 ± 0,6) індексу Лекена на 33% (з 15,6 ± 1,3 до 10,4±1,1), індексу EuroQol-5D на 26 % (з 8,1 ± 0,8 до 6,0± 0,9).

Позитивний вплив застосованого лікування на компоненти МС полягав у зниженні ОТ, ІМТ, інсулінрезистентність, рівня лептину. Спостерігалось не лише покращення самопочуття та зменшення больового синдрому у хворих, а й корекція метаболічних чинників ризику (зменшення ОТ), а також корекція інсулін- та лептинрезистентності, маркерів ендотеліальної дисфункції. У цих хворих досягнуто максимального з усіх досліджуваних груп рівня корекції метаболічних чинників ризику. Зниження ОТ становило в 1-й групі 2,9% (з 95,4 ± 0,94 см до 92,6 ± 0,90 см), в 2-й -2,8% (з 96,2 ± 0,81 см до 93,5± 0,79 см), в 3-й -2,6% (з 97,5± 0,88 см до 95,0± 0,81 см). Зниження ІМТ становило 2,6% (з 30,9 ± 0,31 до 30,1 ± 0,29), 2,9% (з 31,3 ± 0,31 до 30,4 ± 0,27) та 2,7% (з 31,7 ± 0,41 до 30,9 ± 0,35) відповідно. Спостерігалась позитивна динаміка АТ: співставиме зниження САТ та ДАТ в усіх групах. САТ знизилось в 1-й групі на 4,5% (з 149 ± 1,5 мм рт.ст. до 142,3 ± 1,3 мм рт.ст.), в 2-й (з 147 ± 1,6 мм рт.ст. до 140 ± 1,6 мм рт.ст.) та 3-й (з 146 ± 1,4 мм рт.ст. до 139 ± 1,2 мм рт.ст.) – на 4,8%, ДАТ – на 4,4% (з 87,1 ± 0,9 мм рт.ст. до 83,2 ± 0,9 мм рт.ст.), 4,3% (з 86,1 ± 1,1 мм рт.ст. до 82,4 ± 0,6 мм рт.ст.) та 3,8% (з 88 ± 1,0 мм рт.ст. до 84,7± 0,9 мм рт.ст.) відповідно. Про зменшення ІР свідчило зниження рівня інсуліну на 12% (з 14,4 ± 0,31 мкОд/мл до 12,7 ± 0,2 мкОд/мл) в 1-й групі, на 10% (з 14,2 ± 0,4 мкОд/мл до 12,8 ± 0,3 мкОд/мл) в 2-й групі та на 7% (з 14,6 ± 0,7 мкОд/мл до 13,6 ± 0,5 мкОд/мл) в 3-й групі. Відповідно зменшувався і індекс НОМА – на 15% в 1-й (з 3,66 ± 0,04 до 3,11± 0,02) та 2-й (з 3,74 ± 0,03 до 3,18 ± 0,02) групах і на 13% (з 3,89± 0,04 до 3,44± 0,03) в 3-й групі. Відбувалось виражене зниження рівнів лептину. В жінок воно становило 24,7% в 1-й групі, 20% в 2-й групі та 18% в 3-й групі. В чоловіків на 23,6%, 17,4% та 17,8% відповідно.

Застосування базового медикаментозного лікування (рис.6) мало добрий знеболюючий ефект: спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому, покращення якості життя (зниження індексів Лекена та EuroQoL-5D), однак зі зростанням рентгенологічної стадії ефективність медикаментозного лікування погіршувалась.

На антропометричні компоненти метаболічного синдрому (ОТ та ІМТ) медикаментозне лікування достовірного впливу не справляло. Спостерігалось зниження САТ та ДАТ під впливом антигіпертензивної терапії. Було досягнуто достовірне зниження вмісту СРБ, однак на вміст ІЛ-1, лептину та інсуліну медикаментозна терапія достовірного впливу не мала. У віддаленій перспективі під впливом медикаментозного лікування спостерігалось достовірне зниження вмісту ЗХ та ТГ, що обумовлено позитивним впливом на ці параметри застосованого аторвастатину. Спостерігалось достовірне зниження вмісту АДМА та ТКІМ сонної артерії, також обумовлені позитивним впливом інгібітора АПФ еналаприлу та аторвастатину.

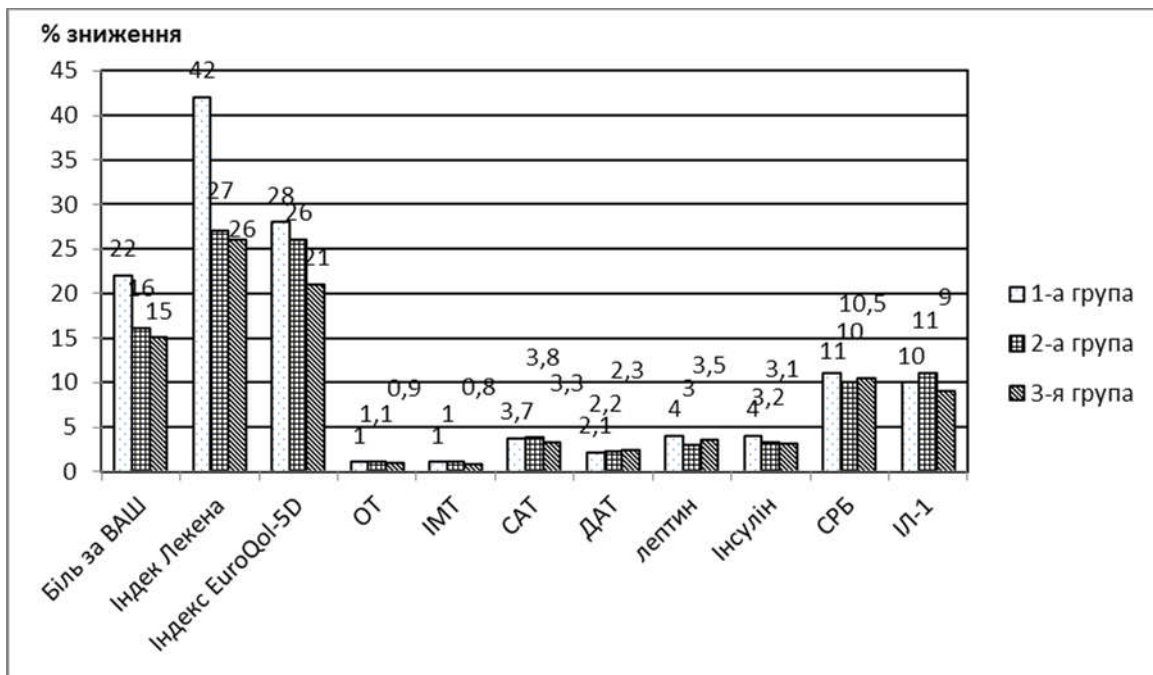


Рисунок 6 Вплив базового медикаментозного лікування на больовий синдром, якість життя, компоненти МС та рівень адипокінів у хворих на ОА при МС (% зниження в порівнянні з вихідним рівнем).

В порівнянні з групою медикаментозного лікування при застосуванні ДДТ та АМТ достовірних відмінностей в корекції болю та покращенні якості життя не було, однак було досягнуто достовірно більшої корекції компонентів МС (ОТ, ІМТ, АТ, вмісту інсуліну, індексу НОМА), вмісту лептину, запальних маркерів та маркерів ендотеліальної дисфункції (ТКІМ сонної артерії та вмісту АДМА).

Таким чином, КМТ впливає переважно на кластер больових та запальних факторів патогенезу ОА при МС, а АМТ та ДДТ – переважно на метаболічні чинники ризику. ДДТ справляє більш виражений вплив на ОТ, ІМТ, показники ІР та рівень лептину, АДМА та ТКІМ сонної артерії, вміст атерогенних ліпідів при меншому впливі на АТ, а АМТ при менш вираженому впливі на метаболічні чинники ризику ОА має більш виражений вплив на АТ.

В умовах низької фізичної активності, харчування переважно рафінованими жирами та вуглеводами наявність такого генотипу призводить до накопичення надмірної маси тіла з усіма впливаючими з цього наслідками: збільшення серцево-судинного ризику, зростання поширеності ЦД та ОА опорних суглобів, інших хвороб та зменшення тривалості життя. Слід відмітити, що можливості медикаментозного впливу на літогенез та ліполіз досить обмежені.

Можливими механізмами впливу АМТ та ДДТ на ОТ та ІМТ є покращення кровоплину в жировій тканині, зміна стану клітинних мембран адипоцитів, зміна балансу активності адренорецепторів в сторону збільшення активності та чутливості ліполітичних β -адренорецепторів та зменшення активності та чутливості ліпогенетичних α -адренорецепторів і, в кінцевому підсумку, переважання ліполізу над ліпогенезом зі зменшенням розмірів окремих адипоцитів і маси жирової тканини в організмі. Збільшення чутливості рецепторів адипоцитів до інсуліну в обстежених хворих, про що могли свідчити зниження вмісту інсуліну та індексу НОМА,

супроводжувались вдвічі більшим зниженням рівня лептину, що свідчить про взаємозв'язок між інсулін- та лептинрезистентністю і збільшення чутливості рецепторів до інсуліну, асоційоване зі збільшенням їх чутливості до лептину. Відмінності у інтенсивності впливу ДДТ та АМТ на АТ можуть бути пов'язані з особливостями впливу на просвіт периферичних судин, зокрема, черевної порожнини, кровоплин внутрішніх органів, зокрема нирок з їх регулюючим юктагломерулярним апаратом [52, 167, 169].

Аналіз віддалених результатів застосування розроблених лікувальних комплексів показав наявність у них ефекту післядії. Знеболюючий та протизапальний ефект КМТ зберігається на протязі певного часу (від 3 до 6 міс), що дає можливість за цей час збільшити рухову активність і сприяти корекції інших факторів ризику розвитку та прогресування ОА при МС. Мінімальний спочатку, знеболюючий ефект АМТ та ДДТ, збільшувався на протязі 3 міс, що може бути обумовлене позитивним впливом на клінічний перебіг коморбідної патології корекції рівня адипокінів та ліпідів, стану судинної стінки, який виявляється через певний проміжок часу. Зменшення досягнутого позитивного результату через 6 міс викликає потребу застосування повторних курсів комплексного лікування з включенням преформованих фізичних факторів або інших способів корекції.

Спостерігаються певні особливості впливу ДДТ та АМТ на рівень адипокінів, ліпідів, маркерів ендотеліальної дисфункції. Обидві процедури мають сприятливий вплив на масу тіла, ІР, рівень лептину, АТ та ТКІМ, однак ДДТ більш інтенсивно впливає на ОТ, ІМТ, вміст інсуліну, індекс НОМА, вміст лептину, ЗХС, ТГ, ТКІМ сонної артерії. АМТ при менш вираженому впливі на масу тіла, рівень адипокінів та запальних маркерів, справляє значний корегуючий вплив на АТ. Поєднане застосування КМТ та АМТ, КМТ та ДДТ дає можливість потенціювати позитивні ефекти обох процедур, досягати максимально швидкого та тривалого знеболення, покращення якості життя, корекції наявної лептин – та

інсулінрезистентності, зниження рівня атерогенних ліпідів, запальних маркерів, покращення стану судинної стінки.

Максимально виражений позитивний ефект комплексної терапії як з погляду впливу на больовий синдром, так і з позиції корекції лептин- і інсулінрезистентності одержано при мінімальному ураженні структур суглоба. З посиленням вираженості ураження тканин суглоба та збільшенням маси тіла ефективність зменшується: меншим стає знеболюючий, протизапальний ефект, більш обмеженою стає можливість корекції метаболічних чинників ризику та зміна чутливості рецепторів.

Наявність відмінностей у впливі АМТ та ДДТ на фактори серцево-судинного ризику, протизапального та знеболюючого впливу КМТ дає можливість створювати індивідуалізовані програми лікування за наявності різноманітних комбінацій факторів ризику у кожного конкретного хворого. ДДТ максимально ефективна у хворих з неінтенсивним больовим синдромом, ІМТ > 28 та вираженими порушеннями ліпідного обміну. АМТ максимально ефективна при неінтенсивному больовому синдромі, ІМТ < 28, мінімальних порушеннях ліпідного обміну та наявності АГ (АТ > 150/90 мм рт.с.). КМТ максимально ефективна у хворих з інтенсивним больовим синдромом, високим рівнем маркерів запалення. Поєднання КМТ та АМТ потенціює позитивні ефекти кожної процедури: знеболюючий та протизапальний ефект КМТ поєднується з позитивним впливом АМТ на метаболічні чинники ризику та АТ. Поєднання КМТ та ДДТ дає можливість досягти протизапального, знеболюючого ефекту, скорегувати фактори метаболічного ризику (надмірну масу тіла, ІР, дисліпідемію), знизити ризик прогресування ураження суглобового хряща під впливом лептину, рецептори якого гомологічні до ІЛ-6 і який може справляти прямий уражаючий вплив на суглобовий хрящ.

Збільшення під впливом лікування рухової активності та корекція факторів, що сприяють прогресуванню ураження суглоба (надмірна маса тіла) може сприяти сповільненню прогресування ураження суглобового хряща. Цінність запропонованих методів полягає в можливості їх

застосування на ранніх стадіях коморбідної патології, а також вплив на ті ланки патогенезу, медикаментозні засоби корекції яких не розроблені.

На амбулаторному етапі включення в комплексне лікування фізичних вправ (ФВ) у вигляді дозованої лікувальної ходьби (ДЛХ) (підгрупи А), вправ без осьового навантаження на суглоби (підгрупи В) та вправ у воді (підгрупи С) призвело до збереження досягнутого зниження болю та покращання якості життя: через 3 місяця зберігався досягнутий анальгетичний та протизапальний ефект, достовірної різниці в інтенсивності больового синдрому та якості життя не було. Через 6 місяців з початку спостереження біль за ВАШ зберігався на досягнутому низькому рівні: в 1-й групі $1,3 \pm 0,2$, в 2-й групі $2,4 \pm 0,2$, 3-ї групі $3,4 \pm 0,4$, у 4-й групі $5,0 \pm 0,6$; індекс Лекена в 1-й групі $2,7 \pm 0,7$, в 2-й групі $4,0 \pm 0,6$, в 3-й групі $7,3 \pm 0,9$, в 4-й групі $-10,4 \pm 1,1$; індекс EuroQol-5D в 1-й $1,9 \pm 0,1$, в 2-й $2,0 \pm 0,1$, в 3-й $4,0 \pm 0,5$, в 4-й $-6,0 \pm 0,9$.

Зберігалось досягнуте зниження маси тіла (зниження ОТ та ІМТ) та АТ, спостерігались позитивні зрушення ліпідного обміну (зменшення рівнів ЗХ та ТГ), рівня СРБ та ІЛ-1.

Гіполіпідемічна терапія у обстежених хворих справляла позитивний вплив на рівні ЗХС та ТГ (достовірно зменшувала їх), однак на рівень ХС ЛПВЩ медикаментозна терапія суттєвого впливу не мала. ФВ справляли додатковий позитивний вплив не лише на рівень ЗХС та ТГ, а й на рівень ХС ЛПВЩ, сприяючи його підвищенню, причому більш інтенсивні ФТ справляли більш значний вплив у порівнянні з менш інтенсивними, що може бути пояснене більш значним зниженням ІМТ при інтенсивних навантаженнях, що сприяє підвищенню рівня антиатерогенного α -ХС.

ФВ сприяли збереженню зменшення ІР: зменшенню вмісту інсуліну, індексу НОМА, вмісту лептину, причому тренування більшої інтенсивності сприяли більш значному зниженню рівнів лептину та ІР (рівень інсуліну та індекс НОМА в групі інтенсивних навантажень знижувались достовірно більше в порівнянні з менш інтенсивними).

ФВ, включені до комплексного лікування хворих на ОА при МС призводять до зменшення кардіоваскулярного ризику (зменшення метаболічних чинників ризику – ОТ, ІМТ, кращого контролю АТ, запалення, лептин – , інсулінрезистентності та покращення якості життя у таких хворих.

Включення в комплексне лікування хворих з ОА колінних суглобів при МС поряд з медикаментозною терапією ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без осьового навантаження на суглоби та у воді призводить до корекції факторів серцево-судинного ризику (лептин- та ІР, ОТ, ІМТ, АГ, дисліпідемії), зменшення активності запального процесу, а також до зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя, додатково дозволяє зменшити дозу знеболюючих препаратів, особливо значну в 1-й групі [248].

Слід відмітити, що позитивний вплив ДЛХ на зменшення дози НПЗП в групі ДЛХ зменшується зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА, в той час, як позитивний вплив вправ у воді зберігається і при значному ураженні суглобового хряща (знеболююча ефективність вправ у воді зберігається в 3-й групі і ефективність не погіршується).

Зниження дози НПЗП, окрім економічного, має ще й інші аспекти: зменшення ризику небажаних ефектів (особливо ризику ураження серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту).

Отже, включення в комплексну терапію хворих на ОА КМТ і , АМТ та ДДТ зменшує інтенсивність больового синдрому, покращує якість життя, зменшує концентрацію гострофазових запальних показників, рівень лептину та ІР. Наступне застосування ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без навантаження на суглоби та вправ у воді дозволяє зберегти досягнуте підвищення якості життя, обмежити інтенсивність запалення в суглобах та прозапальний стан імунної системи, тобто модифікувати фактори, що впливають на прогресування ураження колінних суглобів. Слід відмітити позитивний вплив ФВ на рівень ліпідних фракцій, зокрема включення в комплексне лікування ФВ призводить не лише до зниження рівнів ЗХ та ТГ, а й до

підвищення рівня ХС ЛПВЩ, що є надзвичайно складним завданням, оскільки засоби по модифікації рівня ХС ЛПВЩ дуже обмежені [249].

В результаті проведеного лікування у хворих 1 та 2 А, В та С груп через рік не було достовірної відмінності в інтенсивності больового синдрому та якості життя, зберігалось зниження інтенсивність болю за ВАШ, альгофункціонального індекса Лекена; покращення якості життя за всіма позиціями шкали EuroQol-5D, а також зниження індекса EuroQol-5D, причому найбільш значним було зниження інтенсивності больового синдрому, індекса Лекена та індексу шкали EuroQol-5D у хворих 1В групи. Біль за ВАШ становив : в 1-й групі $1,2 \pm 0,2$ (в 1В – $0,9 \pm 0,1$), в 2-й групі $2,0 \pm 0,1$, 3-ї групі $3,3 \pm 0,4$, у 4-й групі $5,0 \pm 0,6$; індекс Лекена в 1-й групі $1,9 \pm 0,7$, в 2-й групі $3,7 \pm 0,6$, в 3-й групі $7,0 \pm 0,9$, в 4-й групі $-10,4 \pm 1,1$; індекс EuroQol-5D в 1-й $1,0 \pm 0,1$, в 2-й $1,9 \pm 0,1$, в 3-й $3,9 \pm 0,5$, в 4-й - $5,8 \pm 0,9$.

Таким чином, включення в комплексне лікування поряд з медикаментозною терапією КМТ, ДДТ, АМТ та їх комбінації, фізичних вправ у вигляді ДЛХ, вправ без осьового навантаження на суглоби, вправ у воді призводить до тривалого зменшення больового синдрому, покращення якості життя, зменшення активності запального процесу та прогресування ураження суглобового хряща у хворих з ОА при МС. Комплексне лікування впливає на ланки патогенезу, що включаються на ранніх стадіях розвитку хвороби (лептин- та ІР) та на теперішній час недостатньо ефективно коригуються медикаментами. Зменшення ІР та метаболічних факторів ризику опосередковано сприяє зменшенню серцево-судинного ризику у таких хворих.

Співставлення больового синдрому, показників якості життя у хворих різних груп в залежності від характеру ФВ показало, що позитивний результат у 1-й та 2-й групах достовірно не відрізняється при різному характері ФВ (рис.7), у 3-й групі позитивний результат одержаний при

застосуванні вправ без осьового навантаження на суглоби та вправ у воді, оскільки таке ураження опорних суглобів утруднює ходьбу.

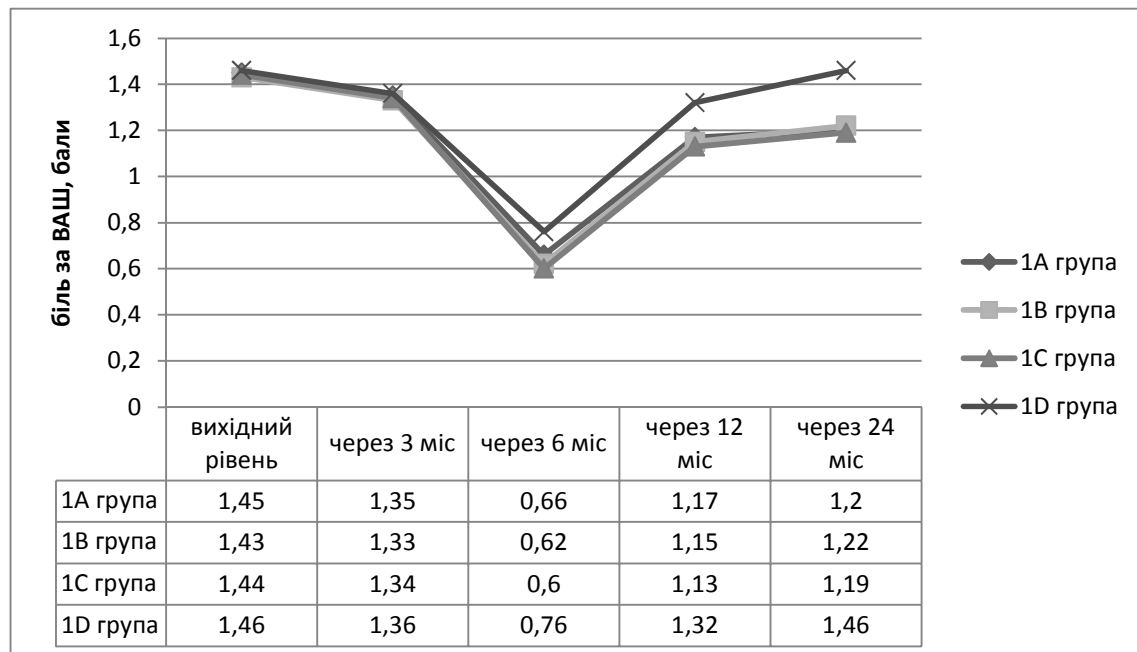


Рис.7 Динаміка больового синдрому під впливом комплексного лікування з включенням ФВ у хворих 1-ї групи

Аналіз динаміки висоти суглобової щілини (негативна динаміка або відсутність динаміки) показав, що через 2 роки з 180 хворих, що застосовували ДДТ, КМТ, АМТ, АМТ+КМТ (по 45 хворих у кожній групі) негативна динаміка суглобової щілини спостерігалась у 20 (11%). З 196 хворих, що застосовували КМТ, ДДТ та фізичні вправи, негативна динаміка спостерігалась у 10 (5,2%). З 95 хворих, що застосовували лише медикаментозну терапію, негативна рентгенологічна динаміка спостерігалась у 14 (15 %). Порівняння вмісту хворих з негативною динамікою рентгенівської суглобової щілини показало наявність достовірних відмінностей між групою медикаментозного лікування та групою комплексного лікування з включенням КМТ+ДДТ+ ФВ (достовірність відмінності за критерієм ϕ кутового перетворення Фішера, $p < 0,01$). В інших групах відмінності не вдалось виявити, можливо, за рахунок недостатньої чисельності хворих в них.

Включення в комплексне лікування ФВ сприяє уповільненню прогресування ураження суглобового хряща при ОА, при цьому достовірної різниці в результаті в залежності від характеру фізичних тренувань не спостерігалось, що може бути обумовлено як характером впливу фізичних навантажень, так і малим об'ємом дослідження. Ці дані подібні до одержаних в результаті дослідження ROAD [247], проведеного на особах похилого віку, що свідчать про протективний вплив ФТ на структуру суглобів незалежно від корекції інших факторів ризику. Стан суглоба визначається станом його елементів: суглобового хряща, субхондральної кістки та сухожильно-зв'язкового апарату, збереження суглобового хряща асоційоване з силою чотириглавого м'яза стегна та кількістю щоденних рухів у суглобі, тому лікувальний комплекс, що включає модифікацію метаболічних чинників ризику, зменшення інтенсивності запального процесу, збільшення сили м'язів та рухливості в суглобах може сприяти покращенню якості життя та сповільненню прогресування ураження суглобових тканин.

Спостереження за 45 хворими 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, що одержували лише медикаментозну терапію (НПЗП та симптоммодифікуючі препарати тривалої дії), з яких у 7 на протязі 2-х років спостерігалась негативна рентгенологічна динаміка, та аналіз факторів, що їй сприяли, показав, що негативна рентгенологічна динаміка асоціюється з більш інтенсивним больовим синдромом (біль за ВАШ становив $3,8 \pm 0,2$ в групі з негативною динамікою та $3,2 \pm 0,2$ в групі без динаміки), гіршою якістю життя (вищими індексами Лекена та EuroQol-5D – $7,9 \pm 0,2$ та $6,5 \pm 0,1$; $3,6 \pm 0,1$ та $3,1 \pm 0,1$ відповідно, відмінність достовірна, $p < 0,05$), більшою ОТ та ІМТ, вищими рівнями лептину, інсуліну, індексу НОМА, СРБ, ІЛ-1, ТТГ, АДМА, нижчим рівнем ХС ЛПВЩ та більшою ТКІМ сонної артерії в порівнянні з групою, в якій не спостерігалось негативної рентгенологічної динаміки.

Можна відмітити наявність асоціації негативної рентгенологічної динаміки у хворих на ОА при МС з інтенсивнішим больовим синдромом,

гіршою якістю життя, більшою ОТ та ІМТ, вищими рівнями лептину, інсуліну, ТТГ, ЗХС, ТГ, АДМА, СРБ, ІЛ-1, ТКІМ сонної артерії та нижчим рівнем ХС ЛПВЩ. Спостерігається високий нормальний рівень ТТГ у всіх обстежених хворих. При цьому зростання вмісту ТТГ в межах референтних величин асоційоване з ураженням суглобового хряща, що співпадає з даними інших дослідників [95, 103].

Асоціація прогресування ураження колінних суглобів з високим рівнем адипокінів може бути пояснена незалежним негативним впливом лептину та інсулінрезистентності на метаболізм суглобового хряща. Негативний вплив лептину реалізується як за рахунок безпосереднього негативного впливу адипокіну на хондроцити, так і опосередковано – за рахунок сприяння збільшенню ІР з усіма витікаючими негативними наслідками (зменшенням продукції трофічних факторів, порушенням мікроциркуляції), активацією імунокомпетентних клітин зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів та аутоантитіл, які в умовах руйнування матриксу сполучної тканини сприяють ураженню суглобового хряща.

Можна виділити декілька груп факторів: інтенсивний больовий синдром та якість життя – інтегральні показники благополуччя в організмі. Інтенсивність больового синдрому при інших рівних параметрах залежить від індивідуальної чутливості до болю та психологічного стану особи. У стані депресії больові відчуття звичайно інтенсивніші і деякі больові синдроми ураження опорно-рухового апарату є маркерами депресії.

Група метаболічних чинників ризику включає надмірну масу тіла (збільшення ОТ та ІМТ), дисліпідемію (збільшення рівнів ЗХС, ТГ, зменшення рівня ХС ЛПВЩ), рівень адипокінів та запальних маркерів (збільшення вмісту лептину, інсуліну, індексу НОМА, ТТГ, СРБ, ІЛ-1), стан судинної стінки (збільшення ТКІМ сонної артерії, вмісту АДМА)[249]. Адипокіни тим чи іншим чином впливають на активність імунної системи, що є потужним елементом загального гомеостазу, і її рівноваги під впливом цих речовин у бік підвищення сприяє посиленню руйнування сполучної

тканини та розвитку аутоімунних реакцій. Дисліпідемія, ІР, високий рівень лептину та ТТГ сприяють зміні метаболічної активності клітинних елементів кісткової та хрящової тканини [250-255]. Такі зміни метаболізму клітин хронологічно передують появі гістологічних змін хряща, характерних для ОА. Збільшення ТКІМ сонної артерії та вмісту АДМА можуть бути не лише маркерами ендотеліальної дисфункції, наявність якої є компонентом погіршення трофіки сполучної тканини з-за погіршення кровопостачання, а й інтегральним показником стану сполучної тканини (судинної стінки та інших елементів).

Високий рівень лептину у обстежених хворих обумовлений значною масою жирової тканини, причому існує асоціація між рівнем лептину та масою жирової тканини. Цей адипокін справляє вплив на системне запалення, яке грає активну роль в розвитку судинних катастроф і органної недостатності. Лептин модулює активність імунокомпетентних клітин та продукцію ними ІЛ – 1, – 6 та ФНП- α , що є прозапальними цитокінами і ДДТ зменшує інтенсивність больового синдрому, покращує якість життя, зменшує концентрацію гострофазових запальних показників, рівень лептину та інсулінрезистентність.

Наступне застосування ФВ у вигляді ДЛХ, вправ без навантаження на суглоби та вправ у воді дозволяє зберегти досягнуте підвищення якості життя, обмежити інтенсивність запалення в суглобах та прозапальний стан імунної системи, тобто модифікувати фактори, що впливають на прогресування ураження колінних суглобів.

Знеболюючий ефект ФВ може бути пояснений покращенням трофіки суглобового хряща в результаті повторних циклів компресії-декомпресії, покращенням мікроциркуляції та зменшенням набряку субхондральної кістки, дезактивацією больових точок у білясуглобових тканинах, а також зменшенням збільшеної швидкості кісткового ремоделювання, що характерне для вікових груп старше 50 років (особливо жінок в ранній менопаузі) і сприяє розвитку інтенсивного больового синдрому. Таке

зменшення швидкості кісткового ремоделювання сприяє покращенню структури субхондральної кістки і, відповідно, властивостей суглобового хряща. Слід відмітити також антидепресивний вплив ФВ та збільшення під їх впливом синтезу ендогенних енкефалінів та ендорфінів, що мають знеболюючий і антидепресивний ефект, і сприяють покращенню зниженого фону настрою у таких хворих. В дослідженні SEKOYA показано знеболюючий та структурно модифікуючий ефект стронцію ранелату при ОА колінних суглобів [201] обумовлений також зменшенням резорбції та активізацією кісткоутворення у субхондральній кістці.

ФВ справляють позитивний вплив на функціонування імунної системи зі зменшенням прозапального її стану за рахунок зменшення продукції лептину і таким чином, зменшенням його активуючого впливу на імунокомпетентні клітини. Також вони збільшують чутливість тканин до інсуліну як за рахунок безпосереднього впливу на інсулінові рецептори, так і за рахунок зменшення лептинрезистентності. Досягається зменшення вмісту атерогенних ліпідів – ЗХС та ТГ і збільшення вмісту антиатерогенних – ХС ЛПВЩ. За рахунок сприятливого впливу ФВ на ліпідний обмін досягається корекція серцево-судинного ризику, а також зменшується ризик несприятливого перебігу ОА, що асоційований з дисліпідемією [240].

Таким чином, включення в комплексне лікування поряд з медикаментозною терапією КМТ, ДДТ, АМТ та фізичних вправ у вигляді ДЛХ, вправ без навантаження на суглоби, вправ у воді призводить до тривалого зменшення больового синдрому, покращення якості життя, зменшення активності запального процесу та прогресування ураження суглобового хряща у хворих з ОА при МС.

Комплексне лікування впливає на ланки патогенезу, що включаються на ранніх стадіях розвитку хвороби (лептин- та інсулінрезистентність) та на теперішній час недостатньо ефективно коригуються медикаментами. Зменшення інсулінрезистентності сприяє зменшенню серцево-судинного ризику у таких хворих. Медикаментозна корекція серцево-судинного ризику

у хворих на МС включає антигіпертензивні препарати, гіполіпідемічні препарати (фібрати та статини). Однак застосування статинів (особливо симвастатину та аторвастатину) у хворих з ІР поряд зі зниженням рівня атерогенних ліпідів сприяє погіршенню толерантності до глюкози [256]. Таким чином, у цьому випадку корекція одного фактору серцево-судинного ризику (дисліпідемії) призводить до активізації іншого (ІР та гіперглікемія). Застосування для корекції факторів ризику фізичних факторів та ФВ сприяє досягненню корекції факторів ризику без негативних ефектів [227, 257, 258].

ВИСНОВКИ.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової проблеми медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології, пов'язане із підвищенням ефективності комплексного відновного лікування (на госпітальному та поліклінічному етапах) хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі шляхом розробки диференційованих лікувально-реабілітаційних комплексів з урахуванням клінічного перебігу, стадії остеоартрозу, наявності та вираженості метаболічних чинників кардіоваскулярного ризику, імунного статусу, маркерів запалення та рівня адипокінів.

1. Хворі на остеоартроз при метаболічному синдромі мають більш значні патологічні зміни функціонального стану опорно-рухового апарату в порівнянні з хворими на остеоартроз без метаболічного синдрому: при спіставній рентгенологічній стадії більш інтенсивний больовий синдром, частіший розвиток синовітів, гіршу якість життя. Інтенсивний больовий синдром, вищий індекс маси тіла, високий вміст атерогенних ліпідів, лептину, інсуліну, прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі є факторами, що сприяють погіршенню перебігу коморбідної патології.

2. Включення в комплексне відновне лікування діадинамотерапії сприяє достовірному зниженню маси тіла, рівнів лептину (на 18-25 %), інсуліну (на 7-10%), індексу НОМА (на 13-15%), кругом $p < 0,05$, корекції компонентів метаболічного синдрому та підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. Діадинамотерапія має виражений вплив на рівень прозапальних адипокінів та метаболічні чинники ризику.

3. Включення в комплексне відновне лікування ампліпульстерапії сприяє достовірному зниженню маси тіла, рівнів лептину (на 17-20 %), інсуліну (на 6-10 %), індексу НОМА (на 11-13 %), зниженню систолічного (на 7,4 - 7,8%) та діастолічного (на 4,8 – 5,4%) артеріального тиску, кругом $p < 0,05$,

підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. Ампліпульстерапія максимально ефективна за наявності помірної артеріальної гіпертензії та меншої вираженості метаболічних чинників ризику.

4. Включення в комплексне лікування кріомагнітотерапії має знеболюючу (зниження болю за ВАШ на 20-38 %, індексу Лекена на 26-52 %), імуномодулюючу (підвищення на 16-19 % зниженого вмісту CD3+ лімфоцитів), протизапальну дію (зниження рівнів циркулюючих імунних комплексів на 20-25 %, інтерлейкіну-1 на 14-19% та С-реактивного білка на 14-16%), покращує якість життя хворих за рахунок зменшення болю, запалення та збільшення повсякденної активності (зменшення індексу EuroQol- 5D на 28- 35%), кругом $p < 0,05$. Максимальний позитивний вплив на больовий синдром та якість життя спостерігається на початкових стадіях остеоартрозу.

5. Включення в комплексне відновне лікування кріомагнітотерапії та діадинамотерапії має знеболюючу (зниження болю за ВАШ на 30-48 %), імуномодулюючу, протизапальну дію (зниження рівнів циркулюючих імунних комплексів на 20 - 26%, С-реактивного білка на 16-19 % та інтерлейкіну-1 на 17-20 %), сприяє зниженню маси тіла, рівнів лептину (на 18-25%), кругом $p < 0,05$, інсуліну, корекції компонентів метаболічного синдрому та підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. Максимальний позитивний вплив на больовий синдром, якість життя, рівень маркерів запалення та компоненти метаболічного синдрому спостерігається за наявності інтенсивного больового синдрому, високого рівня маркерів запалення на початкових стадіях остеоартрозу.

6. Включення в комплексне відновне лікування кріомагнітотерапії та ампліпульстерапії має знеболювальну дію (зниження болю за ВАШ на 29-42%), сприяє зниженню маси тіла, рівня лептину (на 17-20%), корекції компонентів метаболічного синдрому (в більшій мірі - артеріального тиску

(зниження на 5 – 6%), в меншій мірі – окружності талії, індексу маси тіла, рівня ліпідів) та підвищує якість життя хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі (зниження індексу EuroQol- 5D на 29 - 30%), достовірність $p < 0,05$. Максимальний позитивний вплив на больовий синдром, якість життя та компоненти метаболічного синдрому спостерігається за наявності помірної артеріальної гіпертензії та початкових стадій остеоартрозу.

7. Застосування дозованої лікувальної ходьби, циклічних вправ без осьового навантаження на суглоби, вправ у воді в комплексному відновному лікуванні хворих на остеоартроз з метаболічним синдромом на амбулаторному етапі комплексно впливає на значущі ланки патогенезу остеоартрозу при метаболічному синдромі: справляє знеболюючий та імуномодулюючий вплив, сприяє корекції компонентів метаболічного синдрому та серцево-судинного ризику, зменшує медикаментозне навантаження на пацієнта.

8. Дозована лікувальна ходьба високої інтенсивності справляє достовірно більш значний вплив на інсулінрезистентність (зниження рівня інсуліну на 10%, індексу НОМА на 13%) та показники ліпідного обміну (зниження вмісту загального холестерину на 19%, ТГ на 29%, підвищення вмісту ХС ЛПВЩ на 4,2%) в порівнянні з дозованою лікувальною ходьбою низької інтенсивності. При 1-й стадії остеоартрозу клінічна ефективність різних видів вправ достовірно не відрізняється: спостерігається зниження болю на 54-58 %, індексу Лекена на 50-51%, індексу EuroQol-5D на 45-48%. При 2-й і 3-й рентгенологічних стадіях більш ефективні вправи без осьового навантаження на суглоби та вправи у воді: зниження інтенсивності болю за ВАШ на 47% та 24% відповідно , індексу Лекена на 37 та 30% , індексу EuroQol-5D на 36% та 25% вихідного рівня. Позитивний вплив кінезітерапії на больовий синдром, якість життя, рівень ліпідів та адипокінів зберігається на протязі тривалого часу (12 місяців).

9. Порівняльний аналіз безпосередніх та віддалених результатів впливу розроблених лікувально-реабілітаційних комплексів показав, що: кріомагнітотерапія максимально впливає на больовий синдром, якість життя та рівень маркерів запалення; діадинамотерапія має максимальний вплив на метаболічні чинники кардіоваскулярного ризику, рівень інсуліну та лептину, вміст ліпідів; ампліпульстерапія більш значно знижує артеріальний тиск при дещо меншому коригуючому впливі на метаболічні чинники кардіоваскулярного ризику. Поєднання кріомагнітотерапії та діадинамотерапії, кріомагнітотерапії та ампліпульстерапії потенціуює позитивні ефекти обох процедур, дає можливість одночасно корегувати больовий синдром, чинники серцево-судинного ризику, маркери запалення, вибираючи лікувальну комбінацію в залежності від рентгенологічної стадії остеоартрозу і особливостей перебігу коморбідної патології.

10. Застосування кріомагнітотерапії показане на початкових стадіях остеоартрозу за наявності вираженого больового синдрому, погіршення якості життя, високого вмісту маркерів запалення. Діадинамотерапія показана за наявності чинників метаболічного ризику, збільшення вмісту загального холестерину та тригліцеридів. Ампліпульстерапія показана за наявності помірної артеріальної гіпертензії, меншої вираженості метаболічних чинників ризику та дисліпідемії. Поєднання кріомагнітотерапії і ампліпульстерапії, кріомагнітотерапії і діадинамотерапії взаємно потенціуює позитивні ефекти. Застосування дозованої лікувальної ходьби ефективніше на ранніх рентгенологічних стадіях остеоартрозу, при більш вираженому ураженні суглобів показані вправи без осьового навантаження на суглоби та вправи у воді.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності знеболюючої, протизапальної терапії, корекції порушень функціонування імунної системи у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі показане проведення комплексного медикаментозного лікування з включенням кріомагнітотерапії на колінні суглоби. Застосування кріомагнітотерапії показане за наявності синовіту, збільшення ШОЕ, рівня С-реактивного білка та інтерлейкіна-1. Кріомагнітотерапія показана у хворих на остеоартроз I-II рентгенологічних стадій з вираженим больовим синдромом та запальними явищами, з індексом маси тіла < 28 та високим рівнем маркерів запалення (ШОЕ > 12 мм/год, вміст С-реактивного білка > 6 мг/л).

2. Для корекції метаболічних чинників ризику (надмірна маса тіла, дисліпідемія), підвищення ефективності антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії в комплексному лікуванні показане застосування процедур діадинамотерапії та ампліпульстерапії на передню та бічну черевну стінку. Застосування діадинамотерапії показане за наявності поєднання надмірної маси тіла та дисліпідемії у хворих на остеоартроз I-II рентгенологічних стадій з неінтенсивним больовим синдромом (біль за ВАШ < 3 балів, індекс Лекена < 6 балів), індексом маси тіла > 28 , вираженими порушеннями ліпідного обміну (тригліцериди $> 2,5$ ммоль/л та загальний холестерин > 6 ммоль/л) та інсулінрезистентністю (індекс НОМА $> 3,5$).

Застосування ампліпульстерапії показане за наявності артеріальної гіпертензії та метаболічних чинників ризику. Ампліпульстерапія має більш виражений вплив на артеріальний тиск, ніж діадинамотерапія, та менш виражений – на метаболічні чинники ризику. Застосування ампліпульстерапії показане у хворих на остеоартроз I-II рентгенологічних стадій з неінтенсивним больовим синдромом (біль за ВАШ < 3 балів, індекс Лекена < 6 балів), індексом маси тіла < 28 , АТ $> 150/90$ мм рт. ст.

3.3 метою комплексного впливу на больовий синдром, запальний процес в суглобі, метаболічні чинники ризику показане поєднане застосування кріомагнітотерапії на колінні суглоби та діадинамотерапії на передню та бічну черевну стінку. Поєднання процедур показане за наявності вираженого больового синдрому, запального процесу в суглобі, дисліпідемії та інсулінрезистентності. Поєднане застосування кріомагнітотерапії та діадинамотерапії показане у хворих на остеоартроз I-III рентгенологічних стадій з інтенсивним больовим синдромом (біль за ВАШ > 3 балів, індекс Лекена > 6 балів), індексом маси тіла > 28, підвищеним рівнем маркерів запалення (ШОЕ > 17 мм/год, СРБ > 6 мг/л), вираженими порушеннями ліпідного обміну (тригліцериди > 2,5 ммоль/л та загальний холестерин > 6 ммоль/л) та інсулінрезистентністю (індекс НОМА > 3,5).

Поєднане застосування кріомагнітотерапії та ампліпульстерапії показане за наявності помірної артеріальної гіпертензії, менш виражених метаболічних чинників ризику. Поєднане застосування кріомагнітотерапії та ампліпульстерапії показане та максимально ефективно у хворих на остеоартроз I-III рентгенологічних стадій з інтенсивним больовим синдромом (біль за ВАШ > 3 балів, індекс Лекена > 6 балів), індексом маси тіла < 28, АТ > 150/90 мм рт. ст., підвищеним рівнем маркерів запалення (ШОЕ > 12 мм/год, СРБ > 6 мг/л), менш вираженими порушеннями ліпідного обміну (тригліцериди < 2,5 ммоль/л та загальний холестерин < 6 ммоль/л).

4. Для потенціювання позитивного ефекту медикаментозної терапії, зменшення медикаментозного навантаження на пацієнта, корекції метаболічних чинників ризику показане застосування фізичних вправ. На початкових рентгенологічних стадіях остеоартрозу (1-а та 2-а) можливе застосування різних видів фізичних вправ (дозована лікувальна ходьба, вправи без осьового навантаження на суглоби та вправи у воді). При 3-й рентгенологічній стадії захворювання показані вправи без осьового навантаження на суглоби та вправи у воді. За наявності дисліпідемії та можливості пацієнта показані фізичні вправи більшої інтенсивності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1.Насонова В.А. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000-2010) многодисциплинарная акция. / В.А. Насонова, Н.Г.Халтаев // Терапевтический архив. 2001. № 5. С. 5 7.
- 2.Матвеев Р.П. Остеоартроз коленного сустава: проблема и социальная значимость / Р.П. Матвеев, С.В. // Медицинская экология. 2012. № 9. С. 52 62
3. Балабанова Р.М. Ревматические заболевания у взрослого населения федеральных округов России / Р.М.Балабанова, Ш.Ф.Эрдес // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52 (1). С. 5 7.
- 4.Bozic K.J. Medicare and Orthopaedic Surgeon: Challenges in Providing , Financing and Accessing Musculoskeletal Care for the Elderly / K.J. Bozic, V.Cramer , T.J. Albest // J. Bone Joint Surgery. 2011. № 92. P. 1568 1574.
5. Коваленко В.М. Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення / В.М. Коваленко, В.М.Корнацький, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич. К., 2002. С. 23 26.
- 6.Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз (Аналітико-статистичний посібник)/ Ред. В.М.Коваленко, В.М.Корнацький, ДУ”Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска. 2013. 240 с.
- 7.Yelin E. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions / E.Yelin, L.F. Callahan // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 38. P. 1351 1362.
8. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи / В.А. Насонова, О.И Мендель, Л.Н. Денисов [и др.] // Профилактическая медицина. 2011. № 1. С. 29 37.

9. Верткин А.Л. Остеоартроз в практике врача-терапевта /А.Л. Верткин, Л.И.Алексеева, А.В. Наумов //Український медичний часопис. 2009. № 2. С.51 54.
- 10.Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под. ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. 456 с.
- 11.Метаболический синдром / Под ред. Г.Е.Ройтберга. М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 224 с.
- 12.Хитров Н.А. Сопутствующая патология внутренних органов у больных остеоартрозом в пожилом и старческом возрасте / Н.А. Хитров, В.В. Цурко, А.В.Королев // Клиническая геронтология. 2003. № 6. С. 14 18.
13. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е.Чазова, В.Б.Мычка М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
- 14.Бутрова С.А. Висцеральное ожирение- ключевое звено метаболического синдрома /С.А. Бутрова, Ф.Х.Дэгоева // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 10 16.
15. Степанова Е.В. Агонисты PPAR - γ -рецепторов в коррекции метаболических нарушений при инсулинорезистентности и диабете 2-го типа / Е.В.Степанова // Український терапевтичний журнал. 2009. № 4. С. 99 – 105.
16. Белая Ж.Е. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете / Ж.Е.Белая, О.М.Смирнова, И.И.Дедов // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, N 2. С. 28 36.
- 17.Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И.Мендель, А.В.Наумов, Л.И.Алексеева [и др.] // Український ревматологічний журнал. 2010. № 3 (41). С. 68 73.
- 18.Cemeroglu O. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis? / O.Cemeroglu, H.I.Aydin, Z.S.Yasar // Int.J.Rheum. Dis. 2014. Vol. 3 (17). P. 299 303.

- 19.Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н.Коваленко, О.П.Борткевич. – К.:Морион, 2012. – 448 с.
- 20.Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С.Симбирцев СПб., 2008. 552 с.
21. Шуба Н.В. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції / Н.В.Шуба, Т.Д.Воронова, Т.М.Тарасенко, А.С.Кирилова // Український ревматологічний журнал. 2012. №1 (47). С. 51 58.
22. Зупанец І.А. Апоптоз как индикатор эффективности лечения остеоартроза / И.А.Зупанец // Здоров'я України. 2011. № 6. С. 1 2.
23. Значение иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе / А.Н. Трунов, Т.А.Славянская, Т.В.Михайлова [и др.] // Аллергология и иммунология. 2002. – Т. 3, N 3. С. 434 436.
- 24.EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT)/ Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. [et al.] // Ann. Reum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 1145 1155.
- 25.EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / W.Zang, M. Doherty, N. Arden [et. al.] // Ann. Reum. Dis. 2005. Vol. 64. P. 669 681.
- 26.Індекс лептин/адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження / О.І.Мітченко, В.Ю.Романов, К.О.Яновська, М.М.Гельмедова [та ін.] // Український кардіологічний журнал. 2012. № 2. С. 40 47.
27. Мітченко О.І. Ендокринна активність адипозної тканини та суроганті маркери атеросклерозу у хворих з метаболічним синдромом / О.І.Мітченко, В.Ю.Романов, К.О.Яновська // Український кардіологічний журнал. 2012. № 1. С. 29 35.

28. Прогностическое значение определения уровня адипокина – лептина у больных с остеоартрозом / Б.В.Заводовский, Н.В., Никитина, Ю.В. Яшина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. № 2. С. 31 35.
29. Коваленко В.М. Застосування МРТ та УЗД у діагностиці остеоартрозу / В.М.Коваленко, О.П.Борткевич // Український ревматологічний журнал. 2010. № 1 (39). С. 55 90.
- 30.Кваша Е.А. Влияние избыточной массы тела на смертность женщин от сердечно-сосудистых заболеваний: данные проспективного исследования / Е.А.Кваша // Український кардіологічний журнал. 2012. № 2. С. 70 73.
31. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І.Мітченко, В.Ю.Романов, К.О.Яновська [та ін.] // Український кардіологічний журнал. 2011. № 6. С. 71 78.
32. Leptin levels are associated with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of maddle-life women / С.А.Karvonen Guttierrez, S.D.Hrlow, R. Manausio [et al.]//Arthritis care res. 2013. Vol.65 (6). – P. 936 944.
33. Доронина И.В. Клинико-патогенетическое значение определения уровня лептина в сыворотке крови больных остеоартрозом: автореф. дисс... к.мед.н./ И.В.Доронина Волгоград, 2011. 26 с.
- 34.Gualillo O. F. Elevated serum leptin concentration induced by experimental acute inflammation / O. F. Gualillo, S. Eiras, F.Lago // Life Sci. – 2010. – Vol. 67. P. 2433 2441.
35. Terlian B. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis / B.Terlian, N. Presie, P.Pottie // Bull. Acad. Nat. med. 2006. Vol.190 (7). P. 1421 1435.
36. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты : новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии / Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев // Русский медицинский журнал. – 2003. № 26. С. 1280 1284

37. Викторов А.П. Актуальные вопросы медикаментозной терапии остеоартроза у больных пожилого и старческого возраста / А.П.Викторов // Украинський ревматологічний журнал. 2010. № 2 (40). С. 76–79.
38. Насонов Е.Л. Новый взгляд на этиопатогенез остеоартроза / Е.Л.Насонов // Consilium medicum. Экстравыпуск. 2007. [www/Consilium medicum](http://www.Consiliummedicum.com).
39. Лапшина С.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости применения препаратов глюкозамина сульфата («Артокам») и хондроитина сульфата («Артодол») у пациентов с остеоартрозом коленных суставов / С.А.Лапшина, М.А.Афанасьева, Е.В.Сухорукова // Вестник современной клинической медицины. 2016. №1. С.45–51.
40. Насонова В.А. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России / В.А.Насонова, Л.И.Алексеева, Г.С.Архангельская // Тер. Архив. 2001. № 11. С. 84–87.
41. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность / Н.В.Чичасова // РМЖ. 2009. № 3. С. 1–7.
42. AAOS-Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. 2011 // www.hhs.gov
43. Physical exercise in prevention of disability in activities of daily living in order persons with osteoarthritis / BWJH.Penninx, S.P.Messier, W.J. Rejeski [et al.] // Arch Int. Med. 2011. –Vol. 16. – P. 2309–2316.
44. Petrella R.J. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial / R.J.Petrella, C.Bartha // J.Rheumatol. 2000. – Vol. 27. – P. 2215–2221.
45. The efficacy of home based progressive strength training in order adults with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial / K.R.Baker, M.E.Nelson, D.T. Felson [et al.] // J.Rheumatol. 2001. – Vol. 28 (1). P. 1655–1665.

46. Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention / B.T.Maurer, A.G.Stern, B.Kinossian [et al.] //Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2009. Vol. 80 (1). – P. 293 299.
47. Effectiveness of manual Physical Therapy and Exercise in Osteoarthritis of the Knee / G.D.Deyle, N.E.Henderson, R.L.Matekel [et al.] //Annals of internal medicine. 2010. Vol. 132, N 3. P. 173 181.
48. Fransen M. Physical Therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial / M.Fransen, J.Crosbie, J.Edmonds // J.Rheumatol. 2001. –Vol. 28. –P. 156 164.
49. Богатирьова Т.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування фізичних чинників в реабілітації хворих на артроз: автореф. дисс...д.мед.н./ Т.В.Богатирьова. Одеса, 1999. 33 с.
- 50.Суздальницький Д.В. Системная оценка результатов реабилитации больных остеоартрозом / Д.В. Суздальницький // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2000. № 2. С. 8 11.
- 51.Пшетаковский И.Л. Артрозы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация / И.Л. Пшетаковский Одесса: Астропринт, 2004. – 288 с.
52. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия / А.А.Ушаков.

56. Березняков И.Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / И.Г. Березняков, И.В. Корж // Міжнародний медичний журнал. 2012. Т.18, №4. С. 78 – 81.
57. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Consilium medicum. 2005. № 12. – С.12 – 16.
58. Красивина И.Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом / И.Г. Красивина // Международный эндокринологический журнал. – 2011. № 3. – С. 113 – 123.
59. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study / W.J. Carman, M.F. Sowers, V.M. Hatwathorne [et al.] // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 139. – P. 119 – 129.
60. Kuettner K.E. Osteoarthritic disorders / K.E. Kuettner, V.M. Goldberg. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeon. 2008. P. 21 – 25.
61. Thonar E.J. M.A., Masuda K., Manicourt D.H., Kuettner K.E. Structure and function of normal human adult articular cartilage. In J.-Y. Reginster, J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, Y. Henrotin (eds) Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. Springer, 1999. P. 1 – 20.
- 62.

66. Ким Зон Чхол Состояние воды в гиалиновом хряще и его основных компонентах / Ким Зон Чхол, В.А.Быков, С.С.Николаева // Биомедицинские технологии. 2000. Т.14. С. 85 – 90.
67. Изменение биохимических характеристик коллагена и состояния воды хряща при остеоартрозе / Ким Зон Чхол, В.А.Быков, С.С.Николаева [и др.] // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47, № 5. С. 498 – 505.
68. Четина Е.В. Механизмы эмбриогенеза при остеоартрозе: роль дифференцировки хондроцитов в резорбции суставного хряща / Е.В. Четина // Научно-практическая ревматология. 2010. № 3. С. 65 – 77.
69. Морфология тканевых компонентов тазобедренного сустава у экспериментальных животных при моделировании остеоартроза / С.П. Миронов, Н.П.Омельяненко, К.М.Шерепо [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии. 2006. № 1. С. 57 – 63.
70. Раденска Лоповок С.Г. Остеоартроз: возможности морфологической диагностики / С.Г. Раденска-Лоповок // Клиническая геронтология. 2004. 10. С. 46 – 57.
71. Четина Е.В. Роль простагландина E2 в ингибировании разрушения суставного хряща больных остеоартрозом / Е.В.Четина, А.Р.Пул, Д. ДиБатиста // Научно-практическая ревматология. 2009. № 3. С. 18 – 23.
72. Четина Е.В. Роль ростовых факторов в подавлении разрушения коллагена и дифференциации хондроцитов при остеоартрозе / Е.В.Четина, А.Р.Пул // Вестник РАМН. 2008. № 9. С. 40 – 49.
73. Age-related accumulation of the advanced glycation end product pentosidine in human articular cartilage aggrecan: the use of pentosidine level as a quantitative measure of protein turnover / N.Verzijl, J.DeGroot, R.A.Bank [et al.] // Matrix Biol. 2001. № 20. P. 409 – 417.
74. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor of for osteoarthritis / N.Verzijl, J.DeGroot, Z.C.Ben [et al.] // Arthr Rheum. 2012. – Vol. 46. – P. 114 – 123.

75. De Groot J. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase mediated degradation. The role of advanced glycation products / J.De Groot, N.Verzijl, M.J.G.Wentig van Wijk // *Arthr Rheum.* 2012. – Vol. 46. – P. 114–120.
76. van de Loo F.A. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen and zymozan induced arthritis / F.A. van de Loo, L.A.Jooeten, P.N. van Lent // *Arthr. Rheum.* 2005. – Vol. 38. – P. 164–172
77. Serum adipikines in osteoarthritis: comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage / T.N.Boer, W.E.van Spil, A.M.Huisman [et al.] // *Osteoarthr. Cartilage.* 2012. Vol. 20 (8). P. 846–853.
78. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritis cartilage degradation. / Pelletier J.R., Mineau F., Ranger P. [et al.] // *Osteo Cart.* – 1996. № 4. P. 77–84.
79. Mastergen S.C. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin E2 / S.C.Mastergen, J.W.Bijlsma, F.P.Lafeber // *Ann. Rheum Dis.* 2008. Vol. 67. P. 52–58
80. Балабанова Р.М. Ингибция интерлейкина –1 –новый подход к лечению остеоартроза / Р.М.Балабанова, Л.И.Алексеева // *Медицинский совет.* 2010. № 7, 8. С. 40–42.
81. Ren K. Role of IL-1beta during pain and inflammation / K.Ren, R.Torrens // *Brain Res Review.* 2009. Vol.60. – P. 57–64.
82. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования / Р.М.Балабанова // *Современная ревматология.* 2011. № 1. С. 58–62.
83. Стародубцева И.А. Анализ эффективности применения ингибитора интерлейкина-1 в комплексном лечении вторичного остеоартроза с учетом

- динамики клинико-функциональных показателей / И.А.Стародубцева, Л.В.Васильев, А.В.Никитин // Вестник РАМН. 2016. № 7. С. 141 147.
84. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза /Л.Ю.Широкова, С.М.Носков, Паруля О.М. [и др.]//Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9, № 4. – С. 36 40.
85. Григорьева Н.В. Новые возможности в лечении остеоартроза коленных и тазобедренных суставов / Н.В.Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. 2014. № 3 (15). С. 62 65.
86. Chevallier X. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / X.Chevallier, P.Goupille, A.D.Beaulieu // Arthritis Rheum. 2009. – Vol. 61 (3). – P. 344 – 352.
87. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе / Н.В. Чичасова // Лечащий врач. 2007. № 2. С. 9 12.
88. Кашеварова Н.Г. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов / Н.Г.Кашеварова, Е.М.Зайцева, А.В.Смирнов, Л.И.Алексеева // Научно- практическая ревматология. 2013. № 4 (51). С. 387 390.
89. Breivik H. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Breivik, B.Collett, V.Ventafridda [et al.] // European Journal of Pain. 2006. Vol. (10). – P.287 333.
90. Smith M.M. Osteoarthritis: current status and future directions / M.M.Smith, P.Ghosh // APLAR J.Rheum. – 2008. – Vol. 2. P. 27 53.
91. Pincus T., Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Session. San Diego, California.
92. www. Iasps-pain. Org.
93. Туровская Е.Ф. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава / Е.Ф.Туровская, Л.И.Алексеева, Е.Г.Филатова // Научно-практическая ревматология. 2014. № 5 (52). С. 526 529.

94. Increased expression of neuropeptides by osteoarthritic human chondrocytes / G.Lapadula, F.Iannone, C.A.Acquista [et al.]// [Abstract] 1996. *Arthritis Rheum.* 39 (suppl.). P.95.
95. Conghan P.G. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study / P.G.Conghan, M.A.D'Agostino, M.Le Bars // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 644 – 647.
96. Dieppe P.A. Recommended methodology for assessing the progression of osteoarthritis of the hip and knee joints / P.A.Dieppe // *Osteoarthritis cart.* – 1995. Vol. 3. P. 73 – 77.
97. Association with atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study / T.A.Hoeven, M.Kavousi, S.Clockaerts [et al.] // *Annals of the Rheumatic disease.* 2013. – Vol. 72. – P. 646 – 651.
98. Abou-Rava A. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis / A.Abou-Rava, S.Abou-Rava // *Autoimmun Rev.* 2006. – Vol. 5 (5). – P. 331 – 337.
99. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis: associated with rheumatoid arthritis / P. Libby // *Am. J.Med.* – 2008. Vol. 121 (Suppl.1). P. 21 – 31.
100. Osteoarthritis development is influenced by increased dietary cholesterol can be inhibited by atorvastatin in APOE*3 Leiden.CETP mice – a translational model for atherosclerosis / Gierman L.M., Kuhnast S., Koudijs A. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 26. – P. 1245 – 1249.
101. Gkretsi V. Lipid metabolism and osteoarthritis: lesson from atherosclerosis / V.Gkretsi, T.Simopoulou, A.Tsezou // *Prog Lipid Res.* 2011. Vol. 50 (2). P. 133 – 140.
102. Terlian B. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis / B.Terlian, N.Pressie, P.Hottie [et al.] // *Bull. Acad. Nat. Med.* 2006. – Vol. 190 (7). P.1421 – 1437.
103. The presence of total knee or hip replacement due to osteoarthritis enhances the positive association between hand osteoarthritis and atherosclerosis in women:

- the AGES-Reykjavik study / H.Jonsson, G.P.Helgadottir, T.Aspelund [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70(6). – P.1087 1090
104. Bijsterbosch J. Clustering of hand osteoarthritis progression of osteoarthritis at the knee / J.Bijsterbosch, I. Meulembett, I.Watt [et al.] // *Annals of the rheumatic Diseases.* 2014. –Vol. 73 P. 567 572.
- 105.Thaper A. Relationship between Heberden's nodes and underlying radiographic changes of osteoarthritis / A.Thaper, W.Zang, G.Wright, M. Doherty // *Annals of the rheumatic Diseases.* 2005. – Vol. 64. –P. 1214 1216.
106. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы (на основе европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2012). К.:МОРИОН, 2013. 96 с.
107. Hyperinsulinemia as a independent risk factor for ischemic heart disease / J.P.Despers, M.Lamarche, P.Mauriege [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2006. – Vol. 334. – P. 952 957.
108. Ford E.S. Prevalence of the methabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H.Giles, W.H.Dietz // *JAMA.* 2002. –Vol. 287. – P. 356 359.
109. Phosphatidylinositol 3-kinase p85a regulatory subunit gene PIK3R1 haplotype is associated with body fat and serum leptin in a female twin population/ Y.Jamshidi, H.Snieder, X.Wang [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, № 11. – P. 2659 2667.
- 110.Аксенов Е.В. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с риском развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дисс...к.мед.н. / Е.В.Аксенов. 2013. М. 20 с.
- 111.Бабак О.Я. Роль рецепторов PPAR в регуляции основных звеньев гомеостаза метаболического синдрома / О.Я.Бабак, И.И.Клименко // *Сучасні медичні технології.* 2010. №2. С. 70 80.

- 112.Серебрякова О.Е. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа с риском развития метаболического синдрома и атеросклероза: автореф. дисс...к.мед.н./ О.Е. Серебрякова. 2014. М. 20с.
- 113.Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром – влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение /М.М. Гинзбург. Самара, Парус, 2000. 60с.
- 114.Панков Ю.А. Лептин – пептидный гормон адипоцитов / Ю.А. Панков // Биоорганическая химия. 2006. – Т. 22, № 3. С. 228 – 233.
115. Майоров А.Ю. Инсулинрезистентность в патогенезе сахарного диабета / А.Ю.Майоров // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 38 – 41.
116. Despers J.P. Insuline Resistance and Hyperglycemic Assotiated Risk Factor/. J.P.Despers // Diabetes Care. 2009. – Vol. 22 (3). – P. 567 – 572.
- 117.Zimmet P.Z. Etiology of the methabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players / P.Z.Zimmet, E.J.Boyko, G.R.Collier // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 89. – P. 25 – 44.
118. Leptin concentration is more important marker to be closely related with insulin resistance than adiponectin / S.Kim, H.Kim, K.Nur [et al.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47 (Suppl. 1). – P. 539.
- 119.Haffner S.M. Is leptin concentration associated with the insuline resistance syndrome in nondiabetic men?/ S.M.Haffner, L. Mykkanen, D.L.Rainwater // Obes. Res. 2009. – Vol. 7. – P. 164 – 169.
120. Стребкова Е.А. Остеоартроз и ожирение / Е.А.Стребкова, Л.И.Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №5. – С. 542 – 552.
- 121.Огуркова О.Н. Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением /

О.Н.Огуркова, Т.Е.Суслова, Е.А.Левашкина, И.В.Кулагина // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25, № 2, вып. 2. С. 25 29.

122.Popa C. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis / C.Popa, M.G. Netea, T.R.Radstake // Annals of Rheumatologic Diseases. 2005. Vol.64. P.1195 1198.

123.Matarese G. Leptin in immunology/ G.Matarese, S. Moschos, C.S.Mantzoros // Journal of Immunology. 2005. – Vol. 174. P. 3137 3142.

124. Головач І.Ю Остеоартроза та адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на суглобовий хрящ та новітні терапевтичні цілі / І.Ю Головач // Сучасні препарати та технології. 2011. № 8 (84). С. 34 – 38.

125. Приступа Л.Н. Роль лептину в патогенезі остеоартрозу при ожирінні / Л.Н.Приступа , О.І. Опімах // Український ревматологічний журнал. 2010. № 3 (43). С. 64 67.

126. Griffin T.M. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis / T.M.Griffin, J.L. Huebner, V.B.Kraus, F .Guilak //Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60, N 10. P. 2935 2944.

127.Simopulou T. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rn) mRNA between advanced and manamally affected osteoarthritic cartilage metabolism / T. Simopulou, K.N.Malizos, D.Iliopulos // Osteoarthritis Cartilage. 2007. Vol.15. P. 872 883.

128.Gualliano O. Elevated serum leptin concentration induced by experimental acute inflammation / O. Gualliano, S.Erias, F.Lago //Life Sci. 2000. Vol. 67. P. 2433 2441.

129. Singh J.A. Diabetes: a risk factor for poor functional outcome after total knee arthroplasty / J.A. Singh, D.G.Lewallen // *PloS One*. – 2013. Nov: 8 (11): e78991
130. Копылова Д.А. Клинико-патогенетические особенности остеоартроза у женщин с различным типом ожирения / Д.А.Копылова, В.А.Остапенко // *Научно-практическая ревматология*. 2012. № 50 (6). С. 38–41
131. Древаль А.В. Секреция лептина у женщин с избыточным весом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена / А.В.Древаль, И.В.Триголосова, И.В.Мисников // *Сахарный диабет*. 2013. № 2. – С. 67–72.
132. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и его осложнений / М.В. Шестакова // *Сахарный диабет*. 2010. № 3. С. 14–19.
133. Состояние иммунной системы больных сахарным диабетом 2 типа / Н.А.Белякова, Е.Д.Гогина, Е.Н.Егорова [и др.] // *Сахарный диабет*. 2011. № 2. – С. 9–11.
134. Pasceri V. Modular of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator activated receptor-activators / V.Pasceri, H.Wu, J.Willerssen, E.Yeh // *Circulation*. 2001. – Vol .101. – P. 235–238.
135. Nesto R.W. Thiazolidindione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association / R.W.Nesto, D.Bell, R.O.Bonow, V.Fonseca // *Circulation*. 2003. – Vol. 108. – P. 2941–2948.
136. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms / G.Arcaro, A. Gratti, S.Balzano [et al.]// *Circulation*. 2002. – Vol. 105. P. 576–582.

137. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic action of insulin in endothelial cells / M. Montagnini, I.Golovchenko, I.Kim [et al.] // *J.Biol. Chem.* 2012. – Vol. 277. – P. 1794–1799.
138. Chronic subclinical inflammation as a part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A.Festa, R.D'Agostino, G.Howard [et al.] // *Circulation.* 2010. – Vol. 102. – P. 42–47.
139. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation, insulin resistance and the metabolic syndrome in 60-year-old men / I.Wendelhag, B.Fagerberg, J.Hulthe [et al.] // *J. Intern. Med.* 2002. – Vol. 252 (4). – P. 305–313.
140. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом 2-го типа под влиянием лечения / Л.И.Князева, И.В.Окращкова, А.В.Бондырева, Т.А.Маслова // *Современные проблемы науки и образования.* 2012. №5. – С. 34–38.
141. Драпкина О.М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы / О.М.Драпкина, О.Н.Корнеева, Л.О.Палаткина // *Артериальная гипертензия.* 2011. № 3. С. 203–208.
142. Stehouwer C.D.A. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease / C.D.A.Stehouwer, R.M.A. Henry, I.Ferreira // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 527–539.
143. Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans / J.Tong, E.J.Boyko, K.M.Utzschneider [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1156–1160.
144. Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at 5- and 10-year follow-ups in nondiabetic Japanese Americans / J.Tong, W.Fujimoto, S.Kahn [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 985–990.
145. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the study of insulin resistance (EGIR) / E.Ferranini,

- A.Natali, N. Capaldo [et al.]// Hypertension. – 1997.– Vol. 30. – P. 1144 – 1149.
146. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men / HM Lakka, D. E.Laaksonen [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288 (21). – P. 2709 – 2716.
- 147.Бондарева И.А. Уровень проинсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа, взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И.А.Бондарева, Е.В.Зенкова, О.В.Шабельникова // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. Тезисы VII Всероссийского диабетологического конгресса. М., Принт, 2015. С. 123.
148. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеоартрозом. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006. / moz.gov.ua.
- 149 Уніфікований протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворим з остеоартрозом. Наказ МОЗ від 2016 р./ moz.gov.ua.
150. American College of Rheumatology 2012 Recommendation for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee / M.Hohberg, R.Altman, K.April [et al.] // Arthritis Care &research. 2012. Vol. 64, № 4. P. 465 474.
- 151.Christiansen R. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial / R.Christiansen, A. Astrup, H.Bliddal // Osteoarthritis Cartilage. 2005. № 13. P. 20 27.
152. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for clinical and economics aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) // Seminars in arthritis and rheumatism. 2014. Vol. 44. P. 253 263.
153. Principles of conservative prescribing / G.D.Schiff, W.L.Galanter, J.Duhig [et al.] // Arch Intern Med. 2011. Vol. 171 (16). – P. 1433 1440.
- 154.Christiansen R. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R.Christiansen,

- E.V.Bartels, A.Astrup, H.Bliddal // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 433-439.
155. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage / Anandacoomarasamy, S.Leibman, G.Smith [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol.71. P. 26-32.
- 156.Richette P.J. Beneficial effects of massive weight loss on symptoms, joint biomarkers and systemic inflammation in obese patients with knee OA / P.J.Richette, C.Pointou, P. Garnero // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 139-144.
- 157.KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney Disease. Nov 2013. www.Kidney-international.org
158. Fransen M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review / M. Fransen, S.McConell, M.Bell // *J.Rheumatol.* 2002. – Vol .29 (8). P. 1737 – 1745.
159. Roddy E. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee. A systematic review / E.Roddy, W.Zang, M.Doherty // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 544-548.
- 160.Conn V. Physical activity interventions among adults with arthritis: Meta-analysis of outcomes / V.Conn, A.Hafdahl, M.Minor, P. Nielsen // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2008. Vol. 37., Suppl. 5. P. 307
161. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis / The Fitness Arthritis and Seniors Trials (FAST) / W.H.Jr.Ettinger, R.Burns, S.P.Messier [et al.] // *JAMA.* 1997. Vol. 277. – P. 25-31.
162. Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized controlled trial / T.Do, M.Akai, K.Fujino, T.Iwaja [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2008. – Vol. 8. suppl. 4. – P. 258-269.
- 163.Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы (на основе Европейских

рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2012). – К.: МОРИОН, 2013. 96 с.

164. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis / L. Brosseau, K.A.Yonge, V.Robinson [et al.] // *Cohrane Database Syst Rev.* – 2003. (4): CD004522. PMID 14584019.

165. Cheing G.L. Optimal stimulation duration of tens in the management of osteoarthritis knee pain / G.L.Cheing, A.Y.Tsui, S.K.Lo, C.W.Hui Chan // *J.Rehabilit.Med.* 2003. Vol. 35 (2). – P. 62 68.

166. Meta-analysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee / E.Manheimer, K.Linde, L. Lao [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146 (12). P. 868 – 877.

167. Волошина О.Б. Відновлювальне лікування хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою нижніх кінцівок на амбулаторному етапі з використанням синусоїдальних модульованих струмів / О.Б.Волошина, В.И.Велитина, А.В. Павлега // Матеріали науково-практичної конференції с міжнародним участієм, посвященої 150-летию со дня рождіння професора А.Е.Щербака. Актуальні питання фізіотерапії і курортології. 10-11.10 2013, Ялта, Крим. С. 173.

168. Залеская Э.В. Санаторно-курортное лечение целлюлита / Э.В.Залеская // Тезисы научно-практической конференции «Грязелечение. Прошлое и настоящее», посвященої 180-летию курорта «Куяльник». 17 18.10.2013. – Одесса. С. 18 19.

169. Сорокина Е.И. Физические методы лечения в кардиологии / Е.И. Сорокина. М., Мед, 1991. 378 с.

170. Котенко К.В. Выраженный противовоспалительный эффект электро- и ультрафонофореза фитокомплекса и сочетанного его применения с пелоидотерапией у больных остеоартрозом коленного сустава / К.В.Котенко, Д.В.Бабаскин // *Вестник новых медицинских технологий.* 2013. № 1. –С. 35 38.

171. Вишневецький В.О. Патогенетичне обґрунтування принципів етапного відновлювального лікування хворих на остеоартроз (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис... д.мед.н./ В.О. Вишневецький Одеса, 2005. 36 с.
172. Hospitalisation for upper and lower gastrointestinal events associated with traditional NSAIDs and acetoaminophen among the elderly in Quebec, Canada./ E.Rahme, A. Barkun, H.Nedjar [et al.] // *Am. J.Gastroenterol.* 2008. – Vol. 103. P. 872–882.
173. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women / G.C.Curhan, E.L.Knight, B.Rosner [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. Vol. 164. P. 1519–1524.
174. Curhan G.C. Frequency of analgetic use and risk of hypertension in younger women / G.C.Curhan, W.C.Willett, B.Rosner, M.J.Stampfer // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. P. 2204–2208.
175. Rangnekar A.S. An update on drug induced liver injury / A.S. Rangnekar, R.J.Fontana // *Mineral Gastroenterol. Dietol.* 2011. Vol. 57. P. 213–229.
176. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов / Н.В.Чичасова // *Русский медицинский журнал.* 2005. Т. 13, № 5. С. 539–542.
177. Variability in risk of gastro-intestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / D.Henry, L.L. Lim, L.A.Garsia Rodrigues [et al.] // *BMJ.* 2006. – Vol. 312. P. 1563–1566.
178. Каратеев А.Е. Качественная и количественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа рекомендаций по их контролю / А.Е.Каратеев // *Современная ревматология.* 2014. № 1. С. 64–73.
179. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs / C. Bombardier // *Am.J.Cardiol.* 2001. Vol.21; 89(6A). P. 3D–9D.
180. www.Boris.Bibkov.ru

181. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты : новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии / Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев // Русский медицинский журнал. – 2003. № 26. С. 1280 – 1284
182. McGettigan A. Cardiovascular risk with Non-Steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies/ A. McGettigan, D.Henry // Plos Medicine 2011; 8 (9). journal. pmed 1001 –1098.
183. Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients / R. Gualterotti, A.Zoppi, A.Muquellini [et al.] // Expert Opin Pharmacoter. 2013. Vol. 14 (14). – P. 1875 – 1884.
184. Н.А.Грацианский Падение рофекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы-2 / Н.А.Грацианский // Consilium medicum. 2006. Т. 6, № 12. С. 918 – 925.
185. Ostensen M. Изменения хряща при остеоартрозе – имеют нестероидные противовоспалительные препараты позитивные или негативные эффекты / M.Ostensen // Tidsskr Nor Loegeforen. 2011. – N.7 (111). P. 838 – 840.
186. Яременко О.Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу / О.Б.Яременко // Український ревматологічний журнал. 2003. № 3 (13). С. 24 – 32.
187. Глазунов А.В. Внутрисуставные и околосуставные инъекции триамсинолона ацетонида и местного анестетика при гонартрозе / А.В.Глазунов, Е.В.Жиляев, А.И.Загребнева, Т.Б.Альхименко // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 36 – 42
188. Вязкие добавки для остеоартроза коленного сустава. Систематический обзор и мета-анализ / A.W. Rutjes, P.Juni, B.R.da Costa [et al.] // Ann. Med. Int. 2012. – Vol. 157(3). – P. 180 – 191.
189. Алексеева Л.И. Комбинированный препарат Артра при лечении остеоартроза / Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, Л.И.Беневоленская // Тер. Архив. 2005. № 11. С. 69 – 75.

190. Alvarez-Soria M.A. Differential anticatabolic profile of glucosamine sulfate versus other anti-osteoarthritic drugs on human osteoarthritic chondrocytes and synovial fibroblast in culture / M.A. Alvarez-Soria, R. Largo, E. Calvo // *Osteoarthritis Cartilage*. 2005. Vol. 13, Suppl A. – P. 309.
191. Effect of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study / D. Uebelhardt, E.J.-M.A. Thonar, P.D. Delmas [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. 2008. Vol. 6 (Suppl.A) P. 39–46.
192. Clegg D. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis / D. Clegg, D. Reda, C.L. Harris // *N. Engl. Med. J.* 2006. – Vol. 345(8). – P. 795–808.
193. Long-term progression of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised placebo-controlled clinical trial / J.Y. Reginster, R. Deroisy, L.C. Ravati [et al.] // *Lancet*. 2001. – Vol. 357 P. 251–256.
194. Крылова А.С. Эффективность хондроитин-сульфата-4,6 у пациентов с остеоартрозом и гиперурикемией / А.С. Крылова // *Клиническая медицина Казахстана*. 2015. № 4 (38). С. 60–64.
195. Коваленко В.М. Дослідження впливу хондроїтину сульфату, глюкозаміну гідрохлориду та їх комбінації на культуру стовбурових стромальних клітин кісткового мозку людини / В.М. Коваленко, І.В. Лисенко, Л.М. Панченко // *Український ревматологічний журнал*. 2007. № 2 (28). С. 51–55.
195. Das A.Jr. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH 122 low molecular weight chondroitin sulfate in the management of knee osteoarthritis / A.Jr. Das, T.A. Hammod // *Osteoarthritis Cartilage*. 2000. – Vol. 8. – P. 343–350.
196. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования / Р.М. Балабанова // *Современная ревматология*. 2011. № 1. С. 58–62.
197. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study/

W.Louthenloo, S.Nilganuwongs, S.Aksaranugraha [et al.]// Osteoarthritis Cartilage. 2007. Vol. 15 (6) P. 605 614.

198. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: EHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerhein in OA of the hip / M.Dougados, M.Nguen, L.Berdah [et al.]// Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. P. 2539 2547.

199. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes / Y.E.Henrotin, C.Sanchez, M.A. Deberg [et al.] // J.Rheumatol. 2003. Vol.30. P.1825 1834.

200.Christiansen R. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / R.Christiansen, E.M. Bartels, A.Astrup, H. Biddal // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol.16. P. 399 408.

201. Strontium Ranelate reduces the number of radiological or radioclinical progressors in patients with primary knee osteoarthritis / J.Y.Reginster, R. Chappurlat, C.Christiansen [et al.] //Accepted abstracts of European Congress on osteoporosis and osteoarthritis (21-24.02.2012), Bordeaux, France.

202. Patients outcomes following tricompartmental total knee replacement: a meta-analysis / C.M.Callahan, B.G.Drake, D.A.Heck [et al.] //JAMA. 2014. Vol. 271. P. 1349 1357.

203. Patients outcomes following unicompartmental or bicompartamental knee arthroplasty: a meta-analysis / C.M.Callahan, B.G.Drake, D.A.Heck [et al.] // J.Arthroplasty. 2015. Vol.10. P. 141 150.

204.Рекомендации OARSI по лечению больных тазобедренным и коленным остеоартритом, часть 2: основанные на фактических данных, экспертной оценке и принципах консенсуса // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. P. 137 162.

205. Principles of conservative prescribing / G.D.Schiff, W.L.Galanter, J.Duhig [et al.]// Arch Intern Med. – 2011. – Vol. 171 (16). – P. 1433 1440.

206. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”. Наказ МОЗ України № 436 від 7.03.2006 р./
moz.gov.ua.
207. Про затвердження та впровадження медико-технологічної документації зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. / moz.gov.ua
208. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2003. – Vol. 21. P. 1011 1053.
209. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology / G.Monica, De G.Backer, A.Dominiczak [et al.] // J. Hypertension. 2007. – Vol. 25. P. 1105 1187.
210. Анцилевич Л.М. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний / Л.М.Анцилевич, Л.А.Ягудина // Практическая медицина. 2014. № 3 (79). С. 28 34.
211. Гончаров Н.В. Значение и роль методов определения гормонов в развитии эндокринологии как общебиологической науки / Н.В.Гончаров // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 3 (67). С. 42 49.
212. Круглый Л.Б. Улучшение прогноза больных с сердечно-сосудистой патологией на фоне повышенного уровня С-реактивного белка: новые данные об эффектах аторвастатина и розувастатина / Л.Б.Круглый Ю.А.Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. 2016. №2. С.33 40.
213. Волошина Л.О. Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на остеоартроз на тлі гіпотиреозу: вікові та гендерні аспекти /Л.О.Волошина, І.В.Пашковська // Международный эндокринологический журнал. 2016. № 6 (78). С. 13 19.

214. Жалоба А.А. Метаболические предшественники карнитина триметил – лизина и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / А.А.Жалоба, Т.Ф.Субботина, Т.С.Алексиевская [и др.] // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21 (№ 6). С. 587 – 594.
215. Клементьева И.В. Принципы флюоресцентной микроскопии высокого разрешения / И.В.Клементьева, Е.В.Загайнова, К.В.Лукьянов, А.С.Мишин // Современные технологии в медицине. 2016. № 2 (8). С. 130 – 140.
216. С.С.Бацков Основы клинической иммунологии / С.С.Бацков – СПб:Олимп СПб. – 2009. 121 с.
217. Светлова М.С. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика ранних стадий гонартроза / М.С.Светлова, Н.Н.Везикова // Тер. Архив. 2010. № 5. С. 54 – 58.
218. Алешкевич А.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний коленного сустава / А.И.Алешкевич // Новости лучевой диагностики. 2002. № 1 – 2. С. 48 – 51.
219. Петров А.В. Динамика сонографических изменений синовиальной оболочки суставов у больных остеоартрозом / А.В.Петров, В.Н.Романец //Український ревматологічний журнал. 2011. № 4 (46). С. 11 – 15.
220. Ждан В.Н. Диференційно-діагностичні критерії ранніх стадій ревматологічних захворювань колінних суглобів при ультразвуковому дослідженні / В.Н.Ждан, І.В.Іваницький, С.А.Пономаренко, А.Н.Некрасова // Український ревматологічний журнал. 2011. № 2 (44). С. 32 – 37.
221. Chevallier X. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study/ X.Chevallier, P.Goupille, A.D.Beaulieu //Arthritis Rheum. 2009. – Vol. 61 (3). – P. 344 – 352.
222. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Л.:Медицина, 1990. – 176 с.
223. EULAR recommendation for the non – pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis / L.Fernandes, K.B. Hogen, J.W.Bijisma [et al.]

//Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 1125 – 1135.

224.OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E.McAlindon, R.R.Bannaru, M.C.Sullivan [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22. – P. 363 – 388.

225. Патент 38212 Україна, МПК (2006) А61N1/32 Спосіб корекції абдомінального ожиріння у хворих з метаболічним синдромом та остеартрозом опорних суглобів/ Якименко О.О., Єфременкова Л.Н., Іваницький В.В., Клочко В.В.; заявитель та патентоутримувач Одеський державний медичний університет. – заявка № u 200809954, заявл. 31.07.2008; опубл. 25.12.2008, Бюл. № 24. 3с.

226. Патент 38211 Україна, МПК (2006) А61N1/32 Спосіб корекції абдомінального ожиріння у хворих з метаболічним синдромом/ Якименко О.О., Єфременкова Л.Н., Іваницький В.В., Клочко В.В.; заявитель та патентоутримувач Одеський державний медичний університет.- заявка № u 200809953, заявл. 31.07.2008; опубл. 25.12.2008, Бюл. №24. 4с.

227. Епифанов В.А. Лечебная физкультура. Учебное пособие / В.А.Епифанов. ГЭОТАР Медиа, 2006. 568 с.

228. Корж А.А., Черных В.П., Филиппенко В.А. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы: Справочник: Кн.2. остеоартроз. Х.Основа, 1997. 88 с.

229. Cicuttini P.M. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study / P.M. Cicuttini, J.R.Baker, T.D.Spector // J.Rheumatol. – 2006. – Vol. 23. – P. 1221 1226.

230. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний / Л.Н.Денисов, В.А.Насонова, Г.Г.Корешков, Н.Г.Кашеварова // Тер. Архив. 2010. №10. С.34 37.

231.Graves BW. The obesity epidemic: scope of the problem and management strategies / BW.Graves // J Midwifery Womens Health. 2010. № 6. P. 568 578.

232. Carman W.J. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study / W.J.Carman, M.F.Sowers, V.M.Hatwathorne, L.A.Wiessfeld // *Am. J.Epidemiol.* 2014. – Vol. 139. – P. 119–129.
233. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом 2-го типа под влиянием лечения / Л.И.Князева, И.В.Окрачкова, А.В.Бондырева, Т.А.Маслова // *Современные проблемы науки и образования.* 2012. № 5. – С. 23–28.
234. Бурдина Н.С. Эффективность лечения больных остеоартрозом с кардиоваскулярными расстройствами при метаболическом синдроме / Н.С.Бурдина // *Вестник новых медицинских технологий.* 2012. Т. 19, № 2. С. 247–249.
235. Huskisson E.C. Effect of anti-inflammatory drug on the progression of the osteoarthritis of the knee. LINK study Group. Longitudinal Investigation of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Investigation in Knee Osteoarthritis / E.C.Huskisson, H.Berry, P. Gischen // *J.Rheumatol.* 2005. – Vol. 22. – P. 1941–1946.
236. Яременко О.Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу / О.Б.Яременко // *Український ревматологічний журнал.* 2003. № 3 (13). С.24–32.
237. Сольовьева И.В. Влияние снижения массы тела на клиническое течение остеоартроза коленных суставов / И.В.Соловьева, Е.А.Стребкова, Л.И.Алексеева // *Ожирение и метаболизм.* – 2014. – №4. – С. 41–47.
238. Despers J.P. Inflammation and cardiovascular disease: in abdominal obesity the missing link? / J.P.Despers // *Int. J. Obes.* 2003. – Vol. 27. – P. 22–24.
239. Приходько В.Ю. Факторы кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией при различном уровне тиреотропного гормона. / Приходько В.Ю., Кононенко Е.Л. // *Международный эндокринологический журнал.* 2016. № 1 (73). С. 37–41.

240. Иванова К.А. Клініко-інструментальний аналіз перебігу та лікування коморбідності остеоартрозу та дисліпідемії: автореферат дис...к.м.н. / К.А. Иванова. Київ, 2015. 20с.
241. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, диагностика доклинической стадии, обоснование тактики ведения пациентов: автореф. дисс...д.мед.н. /А.Н.Дмитриев. – Екатеринбург, 2011. 30с.
242. Тузова О.В. Содержание лептина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа с разной массой тела / О.В.Тузова, Б.Н.Маньковский // *Эндокринология*. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 140 146.
243. Adipocytokines as a novel target for the anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes / M.Eynatten von, J.G.Schneider, S.Hadziselimovic [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 754 755.
244. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M.Fasshauer, R.Paschke // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, № 12. – P. 1594 1603.
245. Lonnqvist F. Leptin and its potential role in human obesity/ F.Lonnqvist, L.Nordfors, M.Schalling // *J. Intern. Med*. – 2009. – Vol. 245. – P. 643 652.
246. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? / M.I.Schmidt, B.B.Duncan, A.Vigo [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 2086 096.
247. Yoshimura N. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow up of the ROAD study / N.Yoshimura, S. Muraki, H. Oka [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 11(20). P. 1217 1226.
248. Shishko E The role of lifestyle modification in preventing type 2 diabetes in subjects with impaired glucose homeostasis / E.Shishko, T.Mokhort, D. Garmaev // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 457 458.

- 249.Филлипенко В.А. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов / В.А.Филлипенко, Ф.С.Леонтьева, Д.В.Морозенко, И.В.Корж // Ортопедия, травматология и протезирование. 2013. № 2. С. 122 126.
250. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A.Katz, S.S. Nambi, K.Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2402 2410.
251. Increased plasma leptin in gestacional diabetes / A. Kautzky-Willer, G.Pacini, A.Tura [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44, № 2. – P. 164 172.
252. Lawlor D.A. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study / D.A. Lawlor, G.D.Smith, S. Ebrahim // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, № 1. – P. 41 48.
- 253.Despers J.P. Insulin Resistance and Hyperglycemic Assosiated Risk Factors / J.P.Despers // Diabetes Care. 2001. – Vol. 22 (3). – P. 567 572.
- 254.Алексенко Е.Ю. Нарушение тромбоцитарного звена гемостаза и цитокинового баланса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией /Е.Ю.Алексенко, Ф.В.Говорин, С.М.Цвингер // Казанский медицинский журнал. 2011. Т.3, № 92. С.305 308.
- 255.Боева И.А. Место сывороточных уровне С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в определении степени активности суставного синдрома при остеоартрозе / И.А.Боева // Украинский медицинский альманах. 2008. Т.11, № 4. С. 19 22.
256. Митченко Е.И. Влияние терапии фенофибратом на липидный спектр плазмы и инсулинрезистентность у больных с метаболическим синдромом и

сахарным диабетом 2-го типа / Е.И.Митченко, В.Ю.Романов, Т.В.Беляева, И.В.Чулаевская // Серце і судини. 2009. № 3. С. 77 82.

257. Cardiorespiratory fitness and metabolic risk / S.M.Grundy, C.E.Barlow, S.W Farrell [et al.] // Am J Cardiol. 2012. № 7. P. 988 993.

258.Conn V. Physical activity intervention among adults with arthritis: Meta-analysis outcomes / V.Conn, A.Hfdahl, M.Minor, P.Nelsen // Seminars in arthritis and Rheumatism.-2008.- Vol.37, suppl.5. – P. 307.