

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННОГО ОСТЕОАРТРИТА

Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт клиники иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Остеоартрит (ОА) является гетерогенным заболеванием, один из возможных субтипов ОА — диабет-ассоциированный ОА. В настоящее время клинические и иммунологические характеристики ОА, связанного с диабетом, не изучены. Для оценки фенотипа диабет-ассоциированного ОА, связи его клинических проявлений с уровнем цитокинов ПК, обследовано 78 больных с генерализованным ОА: 52 больных опытной группы (82,6% женщины), у которых клиническим проявлениям ОА не менее года предшествовал СД 2 и 26 больных ОА (84,6% женщины) без сахарного диабета. Установлено, что клинические проявления ОА в сочетании с СД отличаются от таковых у больных ОА и характеризуются большей массой тела, более выраженным уровнем боли в суставах, увеличением продолжительности утренней скованности, большим уровнем снижения функции опорных суставов и кисти, качества жизни и большей тяжестью болезни. Тяжелые проявления ОА более свойственны у больных с плохо контролируемым СД, вынужденных принимать препараты инсулина. В сыворотке крови больных ОА в сочетании с СД, в отличие от больных ОА выявлено повышение уровня провоспалительных (IL-6, IL-18) и снижение противовоспалительных цитокинов (IL-10, адипонектин), и этот дисбаланс свидетельствует о более выраженном системном воспалении у пациентов первой группы. Содержание IL-6 в сыворотке крови коррелирует с рядом функциональных показателей тяжести ОА. Заключается, что ОА в сочетании с СД является особым субтипом ОА, требующим дальнейшего изучения иммунопатогенеза и разработки новых подходов к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, остеоартрит, цитокины, коморбидность, воспаление

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

Shirinsky I.V., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky V.S.

Research Institute of Clinical immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Osteoarthritis (OA) has been shown to be a heterogeneous disease. Diabetes mellitus (DM)-associated represents a special OA subtype. Its clinical and immunological characteristics are poorly understood. To assess immune phenotype of the diabetes-associated OA and appropriate relationship between its clinical manifestations and cytokine concentrations in peripheral blood, we examined 78 patients with generalized OA including 52 patients in experimental group (82.6% females) who exhibited clinical manifestations of OA

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.
Тел.: 8 (383) 228-25-47.
Факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.
Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of
Medical Sciences, Siberian Branch
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalessky str., 6.
Phone: 7 (383) 228-25-47.
Fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Образец цитирования:

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

doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92

© Ширинский И.В. и соавт., 2015

For citation:

I.V. Shirinsky, N.Yu. Kalinovskaya, V.S. Shirinsky, "Blood levels
of interleukin-6 and interleukin-10 in serum and biomarkers
of acute kidney injury in acute coronary syndrome", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17,
no. 1, pp. 87-92.

doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-87-92>

preceded by DM type II for, at least, 1 year, and 26 OA diabetes-free patients (84.6% females). We found that clinical manifestations of DM-associated OA were associated with increased body weight, more pronounced level of joint pains, longer duration of morning stiffness, decreased functionality of hands and large joints, impaired quality of life and more severe clinical pattern of the illness. Pronounced clinical manifestations in OA patients were more typical to the patients who required insulin therapy. The patients with DM type II-associated OA had elevated levels of proinflammatory (IL-6, IL-18) and reduced serum concentrations of anti-inflammatory cytokines (IL-10, adiponectin), thus suggesting more pronounced systemic inflammation in patients of the first group. Concentrations of circulating IL-6 correlated with several functional indexes of OA severity. In conclusion, the DM-associated OA represents a special subtype of osteoarthritis, and deserves further studies of its immune pathogenesis and development of new treatment strategies.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, cytokines, comorbidity, inflammation

Введение

Остеoarthritis (OA) относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний суставов. Клинические проявления OA выявляются у 10–20% населения [1, 6, 7], рентгенологические признаки обнаруживаются значительно чаще, а количество пациентов, имеющих клинические и структурные изменения, существенно увеличивается с возрастом [6].

Патогенез OA связывают со взаимосвязанной комбинацией множества факторов (генетических, эпигенетических, биомеханических, метаболических и др.), которые в итоге приводят к развитию воспаления во всех структурах сустава, вовлечению в процесс клеток иммунной системы, жировой ткани, их медиаторов и формированию разнородных по фенотипу и этиопатогенезу клинических вариантов (субтипов) болезни [7, 10, 11]. Так показано, что сахарный диабет 2 типа (СД 2) встречается у больных OA значительно чаще (30%), чем в общей популяции (13%) [24]. Есть основания считать, что частое сочетание СД и OA обусловлено их патогенетическим сходством, что позволяет отнести эти заболевания к группе синтропных коморбидных болезней [5, 24], характеризующихся особыми, недостаточно описанными клиническими проявлениями (2), мало изученным иммунопатогенезом и требующих новых подходов к терапии.

Установлено, что повышенное содержание глюкозы в крови ассоциировано с развитием одно- и двухстороннего гонартроза [18, 19], и это позволило отнести СД к факторам риска OA. Выявлена повышенная экспрессия на хондроцитах рецепторов к конечным продуктам гликирования [23], активация рецепторов приводит к повышению уровня провоспалительных медиаторов в хрящевой ткани. Показано, что СД характеризуется признаками вялотекущего системного воспаления [6], которое может способствовать ускоренной деградациии хряща.

Задачей исследования являлось изучение особенностей клинических проявлений диабет-ассоциированного OA и их связь с содержанием

некоторых цитокинов, характеризующих выраженность системного воспаления, в сыворотке периферической крови.

Материалы и методы

Обследовано 78 больных с генерализованным OA: 52 больных опытной группы (84,1% женщины), у которых клиническим проявлениям OA не менее года предшествовал сахарный диабет второго типа (СД) и 26 больных OA (84,1% женщины) без сахарного диабета. Тридцать два пациента СД (61,5%) принимали сахарснижающие препараты в таблетированной форме, 20 человек (38,5%) получали инсулинотерапию или сочетанное лечение. Для уменьшения выраженности боли больные нерегулярно получали простые анальгетики (ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные средства в разных дозировках. Оценка функции суставов и забор крови проводились до приема пациентами лекарственных препаратов. Контроль за СД оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). Всем больным проводилась рентгенография последней оценкой изменений по критериям Kellgren–Lawrence.

Оценка выраженности боли и других симптомов OA, нарушения функции суставов, качества жизни проводилась по шкалам KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) [25], WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [9], FHOA (Functional Index of Hand OA) [15], визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли и SF-36 [28].

Для оценки системного воспаления определяли содержание IL-6, IL-10, IL-18 (Вектор-Бест, Россия), адипонектина (Abcam, UK) и СРБ (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия) в сыворотке крови с помощью стандартных наборов согласно инструкций фирм-производителей. Описательная статистика представлена медианой, 25% и 75% межквартильными интервалами. Для выявления различий между сравниваемыми подгруппами использовали критерии Ман-

на–Уитни. Корреляционные связи оценивались с помощью критерия Спирмена.

Результаты

Клинические и рентгенологические признаки гонартроза выявлены у 100% больных обеих групп, что соответствовало критериям отбора в исследовании, частота клинических и рентгенологических проявлений коксартроза и артроза кисти в обеих группах не отличались. Вторая и третья рентгенологическая стадия ОА установлена у 85 и 80% больных.

В таблице 1 представлена общая характеристика обследованных пациентов. Видно, что в обеих группах больных преобладали пациенты (в первой группе женщин – 82,6%, во второй – 84,6%) с избыточной массой тела, причем индекс массы тела статистически значимо был выше в подгруппе больных ОА в сочетании с СД. Возраст больных, продолжительность течения ОА не отличались в группах сравнения. Существенные отличия в сравниваемых группах больных были выявлены при оценке различных клинических показателей функции суставов и качества жизни (табл. 1).

Из таблицы 2 следует, что у больных ОА в сочетании с СД, в отличие от пациентов, не страдающих СД, были достоверно более выражены болевые ощущения, оцениваемые по ВАШ и KOOS, продолжительность утренней скованности и оценка общего состояния здоровья больных. Помимо этого, первая группа пациентов характеризовалась высокими показателями тяжести ОА по суммарному индексу WOMAC, снижению качества жизни по шкале KOOS и некоторым субшкалам SF-36.

При анализе тяжести ОА в подгруппе больных с неконтролируемым СД (уровень сывороточного Hb A1c > 8%) по сравнению с пациентами с контролируемым СД (уровень Hb A1c < 8%) обнаружено статистически значимое повышение суммарного индекса WOMAC (p = 0,04). При оценке показателей качества жизни по KOOS и ролевого эмоционального поведения по SF-36 установлено их снижение в группе больных

с плохо контролируемым СД (p = 0,02 и p = 0,01 соответственно). Кроме того, выявлено более выраженное ухудшение функции кисти по шкале FHOA у пациентов с более длительным (> 8 лет) течением СД (6,5 [3,2-11] и 3 [1-6], p = 0,026) и получающих инсулин (7 [4,75-14] и 3 [1-6,75]).

Итак, больные с ОА, клиническим и рентгенологическим проявлениям которого не менее года предшествовал СД, являются преимущественно женщинами пожилого возраста с избыточной массой тела. В отличие от пациентов ОА, не страдающих сахарным диабетом, они характеризуются более выраженным уровнем боли в суставах, большей продолжительностью утренней скованности, большим уровнем снижения функции опорных суставов и кисти, качества жизни и, как следствие всего перечисленного, большей тяжестью болезни. Причем тяжелые проявления ОА более свойственны больным с плохо контролируемым СД, вынужденным принимать препараты инсулина.

Имеются ли у этих больных лабораторные признаки воспаления? Если да, то является ли воспаление звеном патогенеза ОА, способствующим прогрессии болезни?

В таблице 3 представлены данные о содержании ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и СРБ в сыворотке периферической крови обследованных больных.

Видно, что медиана уровня СРБ сыворотки крови в обеих группах больных превышает референтные значения, однако, статистически значимых различий между группами не установлено. У больных ОА в сочетании с СД, в отличие от больных ОА, выявлено статистически значимое увеличение содержания IL-6, IL-18 и снижение содержания IL-10, адипонектина. Выявленные изменения не были связаны с продолжительностью СД, его методами лечения и степенью компенсации болезни.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем сывороточного IL-6 и выраженностью боли (r = 0,3, p = 0,028), изменениями индекса функции кисти FHOA (r = 0,31, p = 0,0212) и достоверная обратная связь с некоторыми параметрами опросника качества жизни SF-36.

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ОА

Показатели	Больные ОА в сочетании с СД (n = 52)	Больные ОА (n = 26)	P
Возраст (годы)	63 (58,25-69)	66 (54-70)	
Масса тела (кг)	92,5 (82,25-102,4)	75 (68,25-79,63)	P < 0,0001
Объем талии (см)	106,5 (100-116,8)	87 (77,25-94,75)	P < 0,0001
Индекс массы тела (кг/м ²)	33,55 (31,21-38,43)	28,15 (24,3-31,1)	P < 0,0001
Продолжительность заболевания СД (годы)	8 (5-12,75)	–	
Продолжительность заболевания ОА (годы)	4 (3-8)	6 (3-20,25)	P > 0,05

Примечание. В этой и последующих аналогичных таблицах в графах – медиана и межквартильные интервалы.

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатели	Больные ОА в сочетании с СД n = 52	Больные ОА n = 26	P
Болевой синдром по шкале ВАШ	59 (47,5-70)	48 (35,75-50,50)	0,0023
Общее самочувствие по шкале ВАШ	54(47,25-71,75)	47(29-50)	0,0021
Время утренней скованности (минуты)	60 (40-165)	30 (10-60)	0,0001
Оценка болезни врачом по шкале ВАШ	53,50 (42,75-60,75)	41 (33,50-50)	0,0001
KOOS симптомы	58,33 (50-71,53)	76,39 (68,06-86,11)	0,0001
KOOS уровень боли	32,14 (21,43-54,46)	48,21 (27,68-71,43)	0,0287
KOOS уровень качества жизни	31,25 (18,75-43,75)	43,75 (34,38-56,25)	0,0144
Суммарный индекс WOMAC	1338 (950,3-1546)	730,5 (618,3-1156)	0,0005
Качество жизни по SF-36: уровень физического благополучия	25 (15-40)	40 (25-60)	0,006
Общее состояние здоровья	32,5 (25-45)	45 (36,5-65)	0,02
Уровень психического здоровья	48 (32-56)	62 (48-69)	0,0003

Примечание. Для оценки WOMAC и KOOS использовались визуальные аналоговые 100 мм субшкалы. Суммарный индекс WOMAC является суммой субшкал боли, скованности и нарушения функции по WOMAC. Более высокие значения WOMAC указывают на более выраженную тяжесть ОА. Показатели KOOS были трансформированы в шкалу от 0 до 100, максимальные значения указывают на минимальную выраженность боли и симптомов, наименьшее нарушение качества жизни.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ СРБ И ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОА

Биомаркеры	Больные ОА в сочетании с СД (n = 52)	Больные ОА (n = 26)	P
IL-6 (пг/мл)	1,931 (1,003-3,392)	0,7285 (0,24-1,8)	0,0006
IL-10 (пг/мл)	0 (0-2,905)	1,2 (0,57-3,2)	0,0264
IL-18 (пг/мл)	108,6 (74,81-149)	62,19 (49,86-102,8)	0,0012
Адипонектин (нг/мл)	2929 (2126-4914)	3596 (2398- 6143)	0,0282
СРБ (мг/л)	14,6 (10,35-21)	11,45 (3,75-13,65)	0,194

Примечательно, что выявленная закономерность характерна только для больных с диабет-ассоциированным ОА.

Таким образом, в сыворотке крови больных ОА в сочетании с СД, в отличие от больных ОА, выявлено повышение уровня провоспалительных (IL-6, IL-18) и снижение противовоспалительных цитокинов (IL-10, адипонектин), и этот дисбаланс свидетельствует о более выраженном системном воспалении у пациентов первой группы. Причем содержание сывороточного IL-6 коррелирует с рядом функциональных показателей тяжести ОА.

Обсуждение

В последнее десятилетие не утихают дискуссии по поводу факторов риска и прогрессии ОА и его различных клинических вариантов [1, 16, 22]. Сторонники теории «механического» стресса полагают, что причиной развития ОА являются врожденные или приобретенные дефекты конгруэнтности суставных поверхностей, приводящие к нарушению биомеханики, процессов ремоделирования хрящевой и костной ткани, вторичному развитию локального воспаления и развитию клинических проявлений болезни [16]. По мне-

нию других авторов [11, 22], формирование ОА инициируется многочисленными медиаторами системного воспаления, обусловленного участием клеток иммунной системы, жировой ткани, провоспалительный потенциал которых усиливается в результате изменений липидного и углеводного обмена, эффекторными свойствами конечных продуктов гликирования, инсулинорезистентностью и др. [10, 21, 22, 27]. Предполагается, что системное воспаление, увеличивает риск развития разнообразной коморбидной патологии при ОА: атеросклероз и его последствия, болезнь Альцгеймера и др. [3, 6, 14]. Основные положения этих теорий вряд ли могут быть полностью экстраполированы на пациентов ОА, клиническим проявлением которого предшествовал СД, вынужденных получать противодиабетическую терапию. Результаты работы свидетельствуют о том, что больные ОА с сопутствующим СД характеризуются фенотипом, отличным от фенотипа пациентов, не страдающих сахарным диабетом, и который сформировался в результате влияния многих факторов, в том числе диабета и методов его лечения. Уместно напомнить, что изменение признаков нозологической формы заболевания под влиянием различных внутренних (временная эволюция

болезни) или внешних причин (сопутствующие заболевания, ятрогенные вмешательства) известно давно и получило название «патоморфоз». Логично предположить, что некоторые звенья патогенеза СД могут быть причастны к развитию и прогрессии ОА.

В рамках одной статьи невозможно исчерпывающе обсудить роль гипергликемии, конечных продуктов гликирования белков, инсулинорезистентности, дислипидемии и ожирения, изменений в иммунной системе, сосудистых нарушений, характерных для СД второго типа в патогенезе сопутствующего ОА. Мы лишь попытаемся дать некоторые объяснения полученным результатам, привлекая недостающие сведения из данных литературы.

IL-18 относится к числу провоспалительных цитокинов с плейотропным действием [22], его содержание в сыворотке больных ОА в сочетании с СД выше, чем у больных ОА. Видимо, IL-18 может способствовать персистенции воспаления в суставе, поскольку показано, что IL-18 усиливает воспалительный процесс в хрящевой и синовиальной ткани у больных ОА путем увеличения продукции хондроцитами и синовиоцитами металлопротеиназ, TNF, образования ПГЕ 2 [17]. Высокий уровень IL-18 в сыворотке крови способствует снижению синтеза ключевого протеогликана хрящевой ткани агрекана [20].

Адипонектин — специфический цитокин клеток жировой ткани, относится к числу противовоспалительных медиаторов, ингибиторов TNF [4], его содержание в сыворотке крови у больных с ожирением и СД снижено [8]. Нами также установлено снижение уровня сывороточного адипонектина в группе больных СД и ОА, в от-

личие от пациентов ОА. Роль этого цитокина в разрушение хряща и кости при ОА неоднозначна. Показано, что адипонектин оказывает катаболический эффект в культуре хондроцитов больных ОА, путем взаимодействия со специфическими рецепторами хондроцитов и усилением продукции клетками металлопротеиназ и окиси азота [21]. В то же время у больных ОА в сравнении со здоровыми людьми зарегистрировано увеличение содержания адипонектина в сыворотке крови [12], которое не было ассоциировано со степенью разрушения хрящевой ткани.

Показано увеличение в сыворотке крови больных ОА содержания еще одного провоспалительного цитокина IL-6, сопряженное с тяжестью болезни [27]. Сходные данные получены в настоящей работе при обследовании больных ОА и сопутствующим СД, причем установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-6 и бременем ОА.

Краткий анализ полученных данных свидетельствует о сложности патогенеза диабет-ассоциированного ОА, который нельзя свести к простой сумме патогенеза ОА и СД. Каковы конкретные механизмы влияния СД на развитие и прогрессию ОА? Можно ли среди них выделить предрасполагающие и протективные факторы, каково их соотношение? Вялотекущее воспаление и участие клеток иммунной системы, характерные для этого субтипа болезни — это саногенетический или патогенетический процесс? Ответы на эти и многие другие вопросы помогут в поиске новых терапевтических мишеней, модуляция которых позволит повысить эффективность профилактики и лечения этой распространенной коморбидной патологии.

Список литературы / References

1. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит. Современные представления о болезни и ее лечении // Современная ревматология, 2013. № 3. С. 67-70. [Balabanova R.M. Osteoarthritis or Osteoarthritis. Modern ideas about the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*, 2013, no. 3, pp. 67-70. (In Russ.)]
2. Головкина Е.С. Течение гонартроза и коксартроза на фоне сахарного диабета // Боль. Суставы. Позвоночник, 2012, Т. 4, № 8. С. 34-38. [Golovina E.S. The course of gonarthrosis and coxarthrosis diabetes mellitus. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. = Pain. Joints. Spine*, 2012, Vol. 4, no. 8, pp. 34-38. (In Russ.)]
3. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология. 2010. № 3. С. 48-51. [Denosov L. N., Nasonova V.A. Obesity and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific Practical Rheumatology*, 2010, no. 3, pp. 48-51. (In Russ.)]
4. Косыгина А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике // Ожирение и метаболизм, 2011. № 1. С. 32-39. [Kosygina A.V. Adipocytokines in research and clinical practice. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*, 2011, no. 1, pp. 32-39. (In Russ.)]
5. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика, 2008. № 9. С. 3-9. [Puzyrev V.P. Genetics view of comorbidity phenomenon in man. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics*, 2008, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)]
6. Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема // Российский медицинский журнал, 2010. № 11. С. 729-733. [Chichasova N.V., Mendel. O.I., Nasonov E.L. Osteoarthritis is as general therapeutic problem. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2010, no. 11, pp. 729-733. (In Russ.)]
7. Шостак Н.А., Клименко А.А., Никоненко М.В. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечения // Клиницист, 2010. № 1. С. 47-53. [Shostak NA, AA Klimenko, MV Nikonenko osteoarthritis: questions of pathogenesis and treatment. *Klinitsist = Clinician*, 2010, no. 1, pp. 47-53. (In Russ.)]

8. Arita Y. Paradoxical decrease of an adipose – specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1999, no. 257, pp. 79-93.
9. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol*, 1988, no. 15, pp. 1833-1840.
10. Berenbaum F. Diabetes – induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Diseases*, 2011, no. 8., pp. 1354-1356.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*, 2013, no. 1, pp. 16-22.
12. de Boer T.N., van Spil W. E., Huisman A. M., Polac A. A. Serum adipokines in osteoarthritis: comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012., no. 8, pp. 846-853.
13. Dai S.M., Shan Z. Z., Nishioka K., Yudoh K. Implication of interleukin 18 in production of matrix metalloproteinases in articular chondrocytes in arthritis: direct effect on chondrocytes may not be pivotal. *Ann. Rheum. Diseases*, 2005, no. 5, pp. 735-742.
14. Van Dijk G.M., Venhof C., Schellevis F. Comorbidity limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMS Musculoskeletal Disord*, 2008, no. 9, pp. 95-99.
15. Dreiser R.L., Macheu E., Guillou G.B. Validation of an algofunctional index for the Hand. *Rev. Rheum. Engl. Ed*, 1995, no. 6, pp. 435-535.
16. Felson D.T. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis and cartilage*, 2013, no. 1, pp.10-16.
17. Fu Z., Yang D., Wang F., Yuan L., Lin Z., Jiang J. Interleukin – 18 – induced inflammatory in synoviocytes and chondrocytes from osteoarthritic patients. *Int. J. Mol. Med*, 2012, no. 30 (4), pp. 805-810.
18. Gimmino M.A., Cutolo M. Plasma glucose concentration in symptomatic osteoarthritis: a clinical and epidemiological survey. *Clin. Exp. Rheumatol*, 1997, no. 8, pp. 251-257.
19. Hart D.J., Doyle D.V., Spector T.D. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J. Rheumatol*, 1995, 22 (6), pp. 1118-1123.
20. Inoue H., Hiraoka K., Hoshino T., Okamoto M., Iwanaga T. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone*, 2008, 2 (6), pp. 1102-1110.
21. Kang E.H., Lee Y.Y., Kim T.K., Chang C.B., Chung J.H., Shin K. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res. Ther.*, 2010, 12 (6), pp. 231-239.
22. Kappor M., Martel-Pelletier J., Lajenese P., Pelletier J. P., Fachmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2011, no. 7 (1), pp. 33-42.
23. Loeser R.F., Yammani R.R., Carlson C.S., Chen H., Cole A., Im H.J. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: Potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, no. 52(8), pp. 2376-2385. *Epub* 2005/07/30.
24. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.*, 2009, 121(6), pp. 9-20. *Epub* 2009/11/27
25. Roos E.M., Roos H.P., Lohmander L.S., Ekdahl C., Beynon B.D. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – development of a self-administered outcome measure. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 1998, no. 28, pp. 88-96.
26. Stannus O., Jones G., Cicuttini F., Parameswaran V., Quinn S., Burgess J. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis and cartilage*, 2010, 18 (11), pp.-1441-1447. *Epub* 2010/09/08.
27. Toncheva A., Remichova M., Ikonomova K. Inflammatory response in patients with active osteoarthritis. *Rheum. Int*, 2009, no. 29, pp. 1197-1203.
28. Ware J.E. The MOS 36 – item Short – Form Health Survey. *Medical Care*, 1992, no. 8, pp.473-483.

Авторы:

Ширинский И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-ревматолог, лаборатория клинической иммунофармакологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Калиновская Н.Ю. – к.м.н., научный сотрудник, лаборатория клинической иммунофармакологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Ширинский В.С. – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Authors:

Shirinsky I.V., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher Associate, Rheumatologist, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Clinical immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Kalinovskaya N.Yu., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Clinical immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Shirinsky V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Clinical immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 27.08.2014
Принята к печати 07.09.2014

Received 27.08.2014
Accepted 07.09.2014