

Д.А. Копылова, В.А. Остапенко

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России, Омск

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ

**Контакты:** Дарья Андреевна Копылова [darjalysenina@rambler.ru](mailto:darjalysenina@rambler.ru)

**Цель** — оценить течение остеоартроза, ассоциированного с ожирением, изучив секрецию гормонов, продуцируемых жировой тканью, и провоспалительных цитокинов.

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент в возрасте от 47 до 73 лет с диагнозом остеоартроза, соответствующим критериям R. Altman. У всех больных оценивались антропометрические показатели, длительность заболевания, степень функциональной недостаточности, уровень адипоцитокинов (адипонектина, интерлейкинов — ИЛ — 4 и 6), проводилось рентгенологическое исследование суставов. Определяли степень влияния изменения секреции адипокинов на характер течения остеоартроза и выраженность болевого синдрома.

**Результаты и обсуждение.** Повышенный уровень провоспалительного интерлейкина (ИЛ 6) ассоциировался с более тяжелыми рентгенологическими изменениями, большей функциональной недостаточностью, наличием синовита и выраженным болевым синдромом. В то же время уровни ИЛ 4 и адипонектина при тяжелом течении остеоартроза были понижены. Таким образом, изменение уровня вышеупомянутых адипокинов ассоциируется с неблагоприятным течением остеоартроза.

**Ключевые слова:** остеоартроз, ожирение, воспаление, адипонектин, цитокины

### THE CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF OBESITY-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

D.A. Kopylova, V.A. Ostapenko

Omsk State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Omsk

**Contact:** Darya Andreyevna Kopylova [darjalysenina@rambler.ru](mailto:darjalysenina@rambler.ru)

**Objective:** to assess the course of osteoarthritis associated with obesity, by examining the secretion of hormones produced by adipose tissue, as well as that of proinflammatory cytokines.

**Subjects and methods.** Eighty-one patients aged 47 to 73 years, who had been diagnosed as having osteoarthritis in accordance with the criteria developed by R. Altman, were examined. Anthropometric characteristics, the duration of the disease, the degree of functional failure, and the levels of adipocytokines (adiponectin, interleukins (IL) 4 and 6) were estimated and X-ray study of the joints was conducted in all the patients. The impact of altered adipokine secretion on the course of osteoarthritis and the degree of pain was evaluated.

**Results and discussion.** The elevated level of proinflammatory interleukin (IL-6) was associated with severer X-ray changes, higher functional failure, the presence of synovitis, and evident pain syndrome. At the same time, IL-4 and adiponectin were decreased in severe osteoarthritis. Thus, the change in the level of the above adipokines is associated with the poor course of osteoarthritis.

**Key words:** osteoarthritis, obesity, inflammation, adiponectin, cytokines

Остеоартроз (ОА) является распространенной формой суставной патологии и диагностируется у 10–12% населения. Заболеваемость увеличивается с возрастом. ОА чаще развивается после 30–35 лет, и у людей старше 60 лет он встречается в 97% случаев [1]. Хотя ОА и не влияет на продолжительность жизни, он является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, хронического болевого синдрома, значительно снижающего качество жизни пациентов [2]. Результаты выборочных исследований [3], проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение. Жировая ткань является источником синтеза лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В некоторых работах [4–6] показано; что рецепторы к адипонектину существуют в тканях суставов, а именно в синовиоцитах, хондроцитах, фибробластах, синовиальном эндотелии, стенках сосудов. Провоспалительный интерлейкин (ИЛ 6) активирует нуклеарный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B), который присутствует в различных типах клеток, в том числе в клетках синовиальной оболочки суста-

вов. Его роль в развитии ОА, вероятнее всего, реализуется посредством влияния на провоспалительные и анаболические цитокины, которые, в свою очередь, оказывают действие на метаболизм хряща. Эти данные позволяют говорить о наличии взаимосвязи между избыточной массой тела и развитием ОА.

**Цель** исследования — оценить течение ОА, ассоциированного с ожирением, изучив секрецию гормонов, продуцируемых жировой тканью, и провоспалительных цитокинов.

### Материал и методы

На базе Городской клинической больницы №4 г. Омска был обследован 81 пациент в возрасте от 47 до 73 лет с диагнозом ОА, соответствующим критериям R. Altman. Критериями исключения являлись: наличие ревматоидного артрита, других системных заболеваний соединительной ткани; онкологических, инфекционных заболеваний; клинически значимых сопутствующих заболеваний: острого инфаркта миокарда, тяжелого заболевания сердца (III или IV стадии по классификации NYHA), любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 нед; наличие хронических воспалительных заболева-

ний кишечника; любые иные заболевания, которые, по мнению исследователя, препятствовали участию в исследовании (например, неконтролируемое и/или клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, а также заболевание желудочно-кишечного тракта, печени или почек).

Обследовано 38 мужчин и 43 женщины: в возрасте 40–49 лет – 5 человек; 50–59 лет – 38; 60–69 лет – 35; старше 70 лет – 3 больных. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 27 пациентов с нормальной массой тела, во вторую – 54 пациента с ожирением 1, 2 и 3-й степени. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Степени ожирения определяли по классификации ВОЗ. Рентгенологическое исследование проводили на цифровом аппарате Phillips. Рентгенологические стадии ОА определяли в соответствии с классификацией J.H. Kellgeren и J.S. Lawgens [7]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в НИИР РАМН (1993): боль в покое и при движении, изменение ритма болей, болезненность при пальпации в проекции суставной щели, местное повышение температуры кожи над пораженным суставом, деформация, появление или нарастание утренней скованности в суставе, а также данных ультразвукового исследования суставов. Диагноз экссудативного синовита устанавливался при наличии жидкости в полости сустава, пролиферативного синовита – при наличии утолщения сино-

виальной оболочки до 2–3 мм. Уровень адипонектина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора RD191016100 Human Adiponektin ELISA. Определение ИЛ 6 и 4 в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом. Выраженность болевого синдрома в покое и при движении оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [8]. Определяли также индекс Lequesne и индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) [8]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Необходимый объем выборки, рассчитанный с использованием формулы Н.А. Плохинского [9], составил 80 пациентов. Для сравнения нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллеса, для оценки достоверности различий – критерий  $\chi^2$ , для оценки корреляции – метод Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У больных ОА с ожирением отмечались более высокие значения боли по ВАШ при движении, индекса Lequesne и индекса WOMAC ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с нормальной массой тела (табл. 2).

Кроме того, у больных ОА с ожирением гораздо чаще регистрируется синовит с преобладанием экссудативного компонента. Так, при сочетании ОА и ожирения экссудативный или пролиферативный синовит был обнаружен у 44 из 54 пациентов, а при отсутствии ожирения он выяв-

Таблица 1

Клинико-демографические показатели обследованных пациентов

Показатель	Отсутствие ожирения – ИМТ <29,9 (n=27)	Ожирение 1-й степени – ИМТ 30–35,9 (n=27)	Ожирение 2-й степени – ИМТ 36–39,9 (n=13)	Ожирение 3-й степени – ИМТ 40 (n=14)	Ожирение 1–3-й степени – ИМТ >30 (n=54)
Пол:					
м.	13	11	7	7	25
ж.	14	16	6	7	29
Возраст, годы:					
40–49	2	3	—	2	5
50–59	13	8	7	8	23
60–69	9	16	6	4	26
>70	3	—	—	—	—
Продолжительность заболевания, годы:					
1–4	11	7	8	5	20
5–9	8	10	5	9	24
10–14	6	10	—	—	10
Рентгенологическая стадия:					
I	18	7	1	—	8
II	7	16	7	3	26
III	2	3	5	11	19
IV	—	1	—	—	1
Количество пораженных суставов:					
1–2	22	13	—	2	15
4	5	14	9	1	24
6	—	—	3	9	12
>6	—	—	1	2	3
Наличие синовита:					
синовит отсутствует	19	10	—	—	10
экссудативный синовит	3	10	11	14	35
пролиферативный синовит	5	7	2	—	9

Таблица 2

Оценка выраженности болевого синдрома у пациентов с ОА и больных ОА с ожирением

Показатель	Больные ОА без ожирения, медиана (межквартильный интервал)	Больные ОА с ожирением, медиана (межквартильный интервал)
ВАШ в покое, см	2 (1; 3)	5 (3; 8)
Индекс Lequesne, баллы	2 (1; 2)	6 (4; 9)
WOMAC:		
выраженность боли	298 (241; 328)	575 (447; 638)
утренняя скованность	32 (24; 35)	43 (38; 47)
индекс WOMAC	11 (7; 13)	16 (11; 18)
	266 (210; 280)	516 (398; 573)

Таблица 3

Оценка уровня адипокинов у пациентов с ОА и больных ОА с ожирением

Уровень исследуемого показателя	Больные ОА без ожирения, медиана (межквартильный интервал)	Больные ОА с ожирением, медиана (межквартильный интервал)
Адипонектин, мкг/мл	2 (1,27; 8,2)	1,31 (0,51; 2)
ИЛ 4, пг/мл	11,1 (7,8; 23,1)	3,2 (1,7; 7,2)
ИЛ 6, пг/мл	6,3 (3,9; 15)	43,75 (15; 78,9)

лен у 8 из 27 пациентов ( $p < 0,001$ ). Полученные данные подтверждают необходимость коррекции массы тела у пациентов с ОА.

Уровни адипонектина и ИЛ 4 у больных ОА с ожирением были ниже, а содержание ИЛ 6 – выше, чем у пациентов с нормальной массой тела (табл. 3). Отмечалась прямая корреляция между выраженностью рентгенологических проявлений ОА и уровнем ИЛ 6 ( $p < 0,001$ ). Содержание ИЛ 4 и адипонектина обратно коррелировало с тяжестью рентгеноположительных изменений ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно; рис. 1).

В отсутствие синовита уровень ИЛ 6 ниже, чем при наличии пролиферативного или экссудативного синовита ( $p < 0,0001$ ). В то же время накопление жидкости в полости сустава сочеталось с более низким уровнем ИЛ 4 и адипонектина, чем при отсутствии признаков воспаления синовиальной оболочки ( $p < 0,01$ ; рис. 2).

При быстро прогрессирующем течении ОА уровень ИЛ 6 был выше ( $p < 0,0001$ ), а уровни ИЛ 4 и адипонектина – ниже ( $p < 0,001$ ), чем при медленно прогрессирующем течении.

Уровень ИЛ 6 положительно коррелировал с ИМТ ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ); а уровни ИЛ 4 и адипонектина отрицательно коррелировали с ИМТ ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,61$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

Была зафиксирована положительная корреляционная связь между уровнем ИЛ 6 и индексами выраженности боли по ВАШ, индексами Lequesne и WOMAC (соответственно  $r = 0,9$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,88$ ,  $p < 0,001$ ). Уровень ИЛ 4 отрицательно коррелировал с этими показателями (соответственно  $r = -0,8$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,81$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ ). Отрицательная корреляционная связь отмечалась также между этими параметрами и уровнем адипонектина (соответственно  $r = -0,5$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,6$ ,  $p < 0,001$ ).

**Обсуждение**

Изучение роли ИЛ 6, ИЛ 4 и адипонектина в регуляции метаболизма суставного хряща и течения ОА может представлять значительный интерес. Недавно идентифицировано два трансмембранных белка, играющих роль рецепторов для адипонектина: Adipo R1 и Adipo R2 [10]. Белки Adipo R1 и Adipo R2 присутствуют в моноцитах. Экспрессия данных рецепторов индуцируется ядерными рецепторами PPAR- $\alpha$  и - $\gamma$ . Индуцируемая некоторыми лекарственными препаратами (фибратами, сартанами, глитазонами и др.) активация PPAR- $\alpha$  приводит к увеличению количества связывающих участков для циркулирующего адипонектина на мононуклеарах. Изменение образа жизни и варианты фармакотерапии, приводящие к повышению уровня адипонектина, могут сопровождаться снижением выраженности вторичного синовита и болевого синдрома. В работах ряда исследовате-

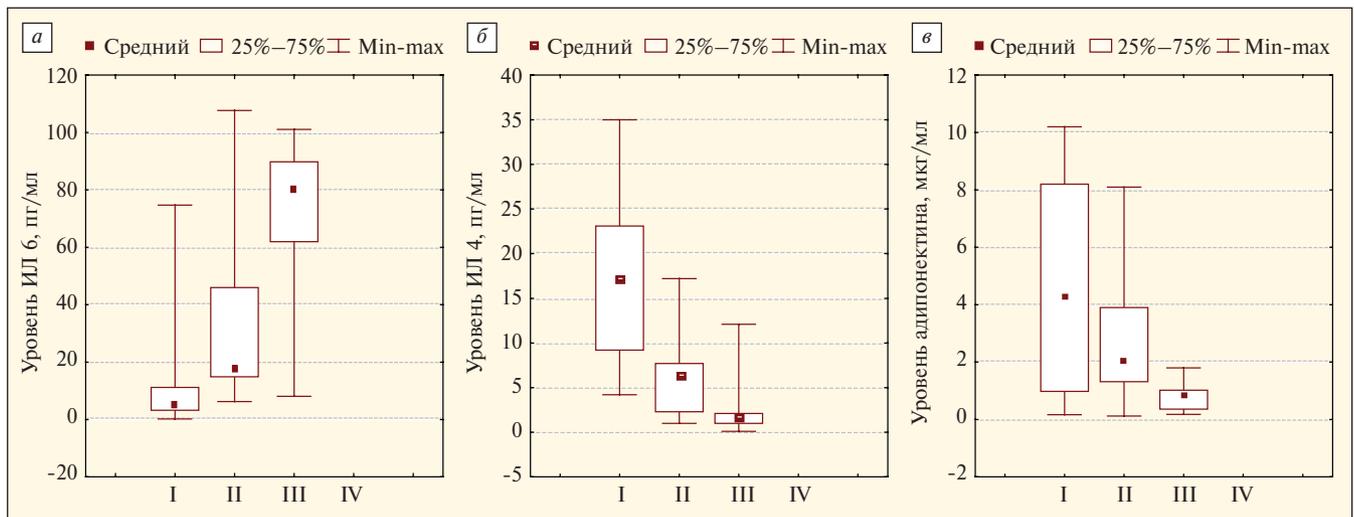


Рис. 1. Взаимосвязь между рентгенологическими изменениями и уровнем цитокинов: ИЛ 6 (а), ИЛ 4 (б) и адипонектина (в). I–IV – рентгенологические стадии

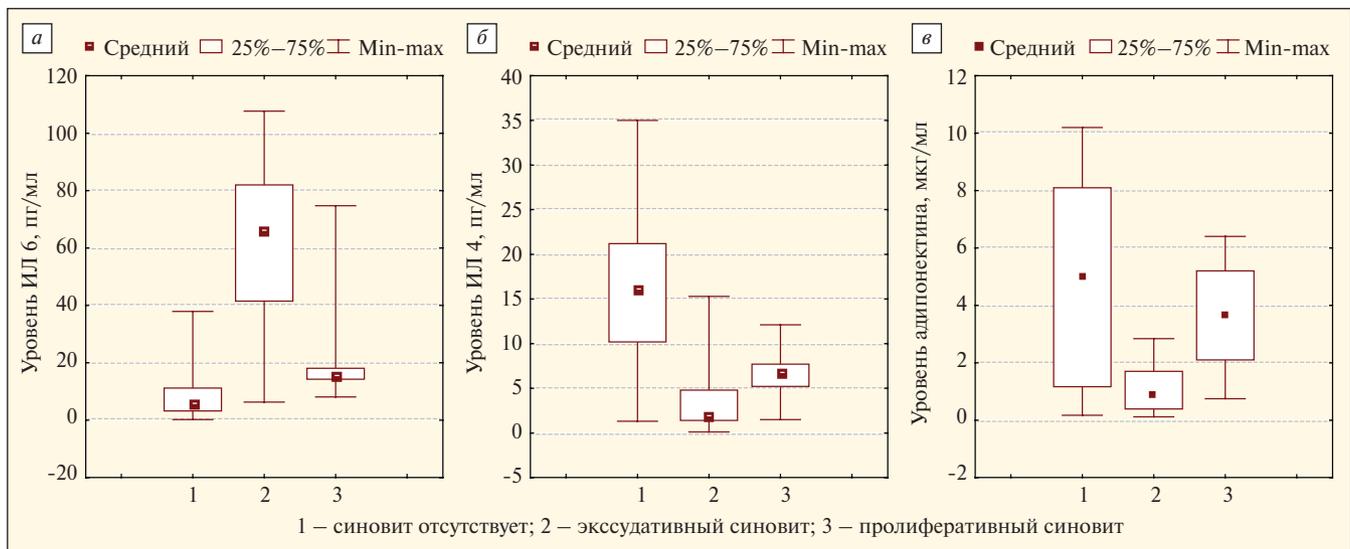


Рис. 2. Связь между уровнем цитокинов (а – ИЛ 6; б – ИЛ 4; в – адипонектин) и наличием синовита.

лей [11] теоретически объяснялись возможные механизмы воздействия провоспалительных цитокинов, продуцируемых жировой тканью, на течение ОА. В частности, ИЛ 6 стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток сосудов суставов, он также выступает как фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов, активирует прокоагулянтные реакции. ИЛ 6 модулирует иммунологические процессы воспаления, пролиферацию и апоптоз. При воздействии ИЛ 6 на Т-лимфоциты тканей синовиальной оболочки последние продуцируют ИЛ 1. Кроме того, ИЛ 6 стимулирует синтез белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена, амилоида) [12], активирует ферменты, которые принимают участие в протеолитическом повреждении хрящевой ткани, стимулирует высвобождение матриксных протеиназ (коллагеназы, активатора плазминогена и др.) [5]. Эти данные позволяют предположить, что цитокины, которые вырабатываются жировой тканью, могут влиять

на течение ОА, однако необходимы практические исследования, доказывающие это предположение. Поэтому был проведен анализ зависимости показателей, характеризующих течение ОА, от содержания адипокинов. Показано, что низкие уровни адипонектина и ИЛ 4 и высокий уровень ИЛ 6 коррелируют со степенью тяжести ОА; наличие такой связи позволяет говорить об участии этих факторов в деградации суставного хряща и развитии воспаления окружающих тканей. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [7, 13]. Выявленная корреляция между уровнем адипокинов и характером течения ОА подтверждает высказанную ранее гипотезу об их влиянии на скорость деградации суставного хряща, уровень активности местных факторов иммунной защиты и выраженность болевого синдрома. Полученные результаты показывают, что продуцируемые жировой тканью адипокины, по-видимому, могут оказывать влияние на течение ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- Cooper C. Epidemiology of osteoarthritis. In: Klippel J.H., Dieppe P.A., eds. Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby, 1998: 1–20.
- Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи международной декады (The bone and joint decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. Науч-практич ревматол 2001;2:4–8.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005: 4–5.
- Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001;60:349–56.
- Delerive P., Gervois P., Fruchart J.C., Staels B. Induction of IκBα expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-α activators. J Biol Chem 2000;275:36703–7.
- Walker-Bone K., Javaid K., Arden N., Cooper C. Medical management of osteoarthritis: Clinical review. BMJ 2000;321:936–40.
- Kern P.A., Ranganathan S., Li C. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280: E745–E751.
- Stone K.R., Stoller D., De Carli A. et al. The frequency of Baker's cysts associated with medial tears. Am J Sports Med 1996;24(5):670–1.
- Плохинский Н.А. Биометрия. Новосибирск, 1961; 364 с.
- Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. Ann Rheum Dis 2001;60:91–7.
- Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2003;15(5):641–6.
- Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B. Nuclear factor-κB: its role in health and disease. J Mol Med 2004;82:434–48.
- Воронкова Н.Б., Хрусталев О.А. Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов у женщин. Рос кардиол журн 2005;3:28–32.

Поступила 22.04.2011