

Л.Н. Денисов, В.А. Насонова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## ОЖИРЕНИЕ И ОСТЕОАРТРОЗ

**Контакты:** Лев Николаевич Денисов**Contact:** Lev Nikolayevich Denisov sokrat@irramn.ru

Глобальная эпидемия ожирения в мире охватывает более 1 млрд. взрослого населения планеты, имеющего избыточную массу тела, причем 300 млн. человек страдают клиническим ожирением [1]. Положительные сдвиги, достигнутые в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), и снижение смертности в развитых странах благодаря воздействию на такие классические факторы риска, как курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, могут быть сведены на нет в результате наступления эпидемии ожирения. Установлено, что ожирение ассоциировано со значительным повышением риска развития ССЗ и сахарного диабета (СД). Так, в международном исследовании INTERHEART было подтверждено, что ожирение, в особенности абдоминальное, является фактором риска развития инфаркта миокарда. Пациенты с СД имеют по крайней мере двукратно повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с лицами без диабета. Становится понятным, что ожирение в настоящее время представляет собой наиважнейшую медицинскую и социальную проблему [2].

Ожирение в большой степени причастно и к воздействию на состояние костно-мышечной системы, способствуя усугублению ее патологии, включая остеоартроз (ОА), воспалительные заболевания суставов, боли в нижней части спины, мягких тканей, вызывающие снижение физической активности и трудоспособности пациентов [3].

Ассоциация между ожирением и ОА достаточно хорошо описана, показано влияние ожирения на функцию коленных и, в меньшей степени, тазобедренных суставов. Однако проведенные исследования по оценке ОА коленных и тазобедренных суставов различались по дизайну, изучаемой популяции и методике определения степени прогрессирования болезни [4].

М. Reijman и соавт. исследовали взаимоотношение между индексом массы тела (ИМТ), количеством пораженных суставов и рентгенологическим прогрессированием ОА коленных и тазобедренных суставов в большой популяционной когорте в течение 6,6 года [4]. Избыточная масса тела (ИМТ >25) ассоциировалась с повышенной частотой ОА коленных (OR 3,3; 95% д. и. 2,1–5,3), но не тазобедренных суставов (OR 1,0; 95% д. и. 0,7–1,5) соответственно. При ИМТ >27,5 отмечено умеренно детерминированное рентгенологическое прогрессирование только ОА коленных суставов [5]. Аналогичные результаты приводятся и в других публикациях.

В отношении тазобедренного сустава доказательства влияния ожирения неубедительны. Некоторые данные подтверждают возможную ассоциацию, другие — нет. Больше ссылок дается на симптоматическую картину коксартроза, нежели на изменения рентгенологических показателей ОА [6–8].

В работах последних лет благодаря применению новых диагностических методов, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), более чувствительных, чем

общепринятая рентгенография, убедительно доказывается значение ожирения в развитии ОА коленных и/или тазобедренных суставов.

Существует несколько различных методов измерения избыточной массы тела: ИМТ, окружность талии (ОТ), индекс талия—бедро (ИТБ) и доля телесного жира (ТЖ, %). Хотя эти показатели позитивно соотносятся друг с другом, корреляция между ними может быть довольно низкой, поскольку эти параметры отражают различные аспекты влияния массы тела, распределения жировой ткани и ее типа на состояние пациента.

Проспективные популяционные исследования показывают, что масса тела, ИМТ и ОТ — наиболее выраженные факторы риска развития ОА, и как результат именно их использование позволяло принять решение о необходимости артропластики или остеотомии коленных суставов. ТЖ чаще ассоциируется с гонартрозом, главным образом у мужчин, а ИТБ показал незначительную связь с распространенностью ОА. Все проведенные измерения, касающиеся повышенной массы тела, показали более слабую корреляцию при выраженном ОА головки бедра, чем при гонартрозе.

ТЖ и ИТБ более тесно связаны с воспалением и метаболическими факторами, чем ИМТ, особенно у женщин [9].

Так, ИМТ с большей достоверностью ассоциируется с механическими факторами и ожирением, чем ТЖ или ИТБ, и имеет более тесную связь с развитием гонартроза и, в меньшей степени, коксартроза, нежели метаболические нарушения и факторы воспаления. Однако локальное воспаление синови и метаболические факторы в ассоциации с ожирением также относят к факторам риска развития ОА [10]. Имеется четкая взаимосвязь между ТЖ и более выраженным поражением суставов у женщин, чем у мужчин. Эффект ИМТ может видоизменяться под влиянием таких факторов риска, как пол, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, травма суставов [11, 12].

ИМТ, ОТ, ИТБ, массу тела и ТЖ определяли у 11 026 мужчин и 16 034 женщин из общей популяции. Мониторинг больных ОА проводился свыше 12 лет. Из этой многочисленной группы обследованы 471 пациент с ОА коленных и 551 — с ОА тазобедренных суставов. После распределения пациентов по возрасту и полу, курению и физической активности оказалось, что относительный риск развития ОА коленных суставов был 8,1 (95% д. и. 5,3–12,4) для ИМТ; 6,7 (95% д. и. 4,5–9,9) для ОТ; 6,5 (95% д. и. 4,6–9,43) для массы тела; 3,6 (95% д. и. 2,6–5,0) для количества ТЖ и 2,2 (95% д. и. 1,7–3,0) для ИТБ. Соответственно для ОА тазобедренных суставов данные были следующие: 2,6 (2,0–3,4) для ИМТ; 3,0 (2,3–4,0) для массы тела; 2,5 (1,9–3,3) для ОТ; 1,3 (0,99–1,6) для ИТБ и 1,5 (1,2–2,0) для ТЖ. Таким образом, повышенная масса тела, а особенно повышенный ИМТ, чаще ассоциировались с развитием именно ОА коленных суставов. Хотя при ОА тазобедренных суставов показатели менее убедительны, выявлена су-

шественная разница в прогрессировании ОА между нормальной массой тела и ожирением [13].

МРТ позволила значительно расширить возможности изучения взаимосвязи между ожирением и патологией хрящевой ткани.

Работа F.S. Hanna и соавт. фокусировалась на изучении с помощью МРТ надколенника у здоровых людей без клинических проявлений ОА. Показано, что у женщин среднего возраста повышенный ИМТ ассоциировался с нарастающими дефектами хряща надколенника, что было обратно пропорционально объему хряща и имело тенденцию к обратной связи с объемом кости надколенника [14]. В другом проспективном исследовании МРТ проводилась повторно у 297 взрослых лиц без клинических проявлений ОА в течение 2 лет. Отмечено, что ИМТ и другие параметры измерения ожирения и тучности (масса тела, ТЖ) ассоциировались с повышенным уровнем потери хряща надколенника [15].

В третьем исследовании оценка состояния надколенника произведена с интервалом в 10 лет. Показано, что повышенные параметры степени ожирения, включая ИМТ, коррелировали с повышенным риском развития дефектов хряща [16].

Весьма интересно исследование J.P. Pelletier и соавт., которые оценивали динамику локального нарушения хряща при ОА коленных суставов, используя МРТ, в течение более 2 лет. ИМТ оказался одним из самых важных показателей потери хряща в центральном отделе медиального плато большеберцовой кости и медиального бедренного мыщелка [17].

На группе больных с ОА (79 женщин, 77 мужчин) в возрасте 60,9 года со средним ИМТ 30,3 с сопоставляемыми клинически очевидными симптомами болезни и рентгенологическими данными проводилось изучение изменений хряща в коленном суставе. Используя МРТ 3 Tesla (3Т), 7 исполнителей сегментировали тибиаальный и феморальный хрящ для оценки степени поражения хряща. Затем сегментация качественно контролировалась экспертом. Снижение толщины хряща было более выраженным ( $p=0,004$ ) в медиальном отделе бедренной кости, чем в латеральных отделах, больше ( $p=0,001$ ) в медиальном отделе бедренной кости ( $-1,9\%$ ), чем в медиальном отделе большеберцовой ( $-0,5\%$ ), и больше ( $p=0,011$ ) в латеральном отделе большеберцовой ( $-0,7\%$ ), нежели в латеральном отделе бедренной кости ( $0,1\%$ ). Мультифакторный анализ различий не выявил существенной разницы в изменении толщины хряща в зависимости от пола, ИМТ, симптомов болезни и рентгенологических данных. Однако у пациентов с рентгенологической стадией по Келлгрэн—Лоуренсу II—III и с ИМТ  $>30$  отмечена тенденция к более выраженным изменениям [18].

Таким образом, перечисленные исследования подтверждают давно известную точку зрения, что основное патологическое действие избыточной массы тела связано с повышением давления на структуру суставов, особенно коленных.

В этом отношении несомненный интерес представляет метаанализ 25 исследований, посвященных изучению взаимосвязи между ИМТ и ОА кистей. Проанализированы все базы данных из опубликованных до апреля 2008 г. статей. Отобраны статьи, где представлены материалы по взаимоотношению массы тела и ОА кисти. Качество этих работ оценивалось двумя независимыми специалистами, ис-

пользующимися специальную 19-балльную систему оценки от высокого до низкого уровня доказательности. Из 25 включенных исследований 2 имели контрольный, 3 — случай—контроль, и 20 — перекрестно-секторальный дизайн. Качество 15 из них оценено как высокое, и во всех выявлена положительная ассоциация между ИМТ и развитием ОА кисти [19]. Следовательно, можно считать, что в прогрессировании патологии суставов играют роль и другие механизмы, а не только масса тела и давление.

В связи с нарастанием количества пациентов с ОА увеличивается и хирургическая активность, это касается протезирования коленных и тазобедренных суставов. Немалый вклад в данную проблему вносит и ожирение.

В большой проспективной когорте женщин среднего возраста в Великобритании при сроке наблюдения 2,9 года выявлена корреляция повышенного ИМТ с увеличением числа операций по замене коленного (RR 10,51) или тазобедренного (RR 2,47) сустава по сравнению с группой пациенток с более низким ИМТ. Авторы отметили, что замены коленных (69% больных) и тазобедренных (27%) суставов связаны с повышенной массой тела и ожирением [21].

В подобном исследовании L.S. Lohmander и соавт. также отметили, что ИМТ сильнее ассоциировался с частотой артропластики коленных (RR 8,1) и тазобедренных (RR 2,6) суставов, чем ТЖ и ИТБ. В противоположность этому в небольшом исследовании случай—контроль обнаружена взаимосвязь между высоким ИМТ и тотальной заменой коленных суставов у лиц обоего пола, но слабая ассоциация между ИМТ и протезированием тазобедренных суставов [14].

Необходимость в проведении оперативного вмешательства на коленных суставах возрастает в связи со старением популяции и проблемой ожирения. Значительное ожирение ассоциируется с преждевременной необходимостью оперативной активности на коленных и тазобедренных суставах. При ИМТ  $>40$  пациентам проводилось хирургическое вмешательство на 10—13 лет раньше, чем больным с нормальным ИМТ [21].

Также отмечено, что при ожирении II степени (ИМТ  $\geq 35$ ) имелась взаимосвязь между высоким уровнем боли по WOMAC и последующей хирургической операцией [22].

В одном из исследований показано, что после артропластики тазобедренного сустава у больных с ожирением наблюдались больше послеоперационных осложнений, особенно в группе с ИМТ  $>35$ .

Соотношение инфекционных осложнений и вывихов головки бедренной кости в группе пациентов с ожирением и в группе без него было 4,1 и 3,5 соответственно. Пациенты с ожирением также имели худшие результаты по восстановлению функции суставов, более высокий болевой показатель [23].

Большой интерес представляют данные недавних исследований, проведенных в эксперименте и у больных с метаболическим синдромом и показавших, что висцеральный жир — активный эндокринный орган.

Жировая ткань, согласно современным представлениям, является источником выработки различных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ) 6, моноцитарный хемоаттрактант протеин 1, и тканеспецифических провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, названных адипоцитокинами.

Адипоцитокины и лептин оказались наиболее активно продуцируемыми цитокинами [24]. На первых этапах

изучения лептина было известно, что это вырабатываемый жировыми клетками низкомолекулярный протеин (16 кДа). Однако дальнейшие исследования показали, что лептин являлся плейотропным гормоном, который участвует в таких физиологических процессах, как репродуктивная функция, ангиогенез и рост кости [25, 26].

Также показано, что биологическая активность лептина обусловлена специфическими рецепторами, из которых только длинная изоформа, Ob-Rb, обладает способностью передачи лептинового сигнала [27].

T. Simopoulou и соавт. продемонстрировали, что уровень лептина и Ob-Rb были существенно увеличены в значительно пораженном хряще при ОА в сравнении с минимально измененным хрящом. Лептин обладал негативным воздействием на пролиферацию хондроцитов, вызывал продукцию ИЛ 1 $\beta$  и экспрессию металлопротеиназ 9 и 13 белков. Экспрессия мРНК лептина в значительно пораженном хряще существенно коррелировала с ИМТ, и уровень лептина был существенно выше в синовиальной жидкости, чем в сыворотке [28]. Средняя концентрация лептина в синовиальной жидкости была существенно выше у больных ОА (4,4 нг/мл, от 0,5 до 15,8) в сравнении с контролем (2,05 нг/мл, от 1,0 до 4,6;  $p=0,006$ ). Самый высокий уровень лептина обнаружен у пациентов с IV стадией болезни (11 нг/мл) и был существенно выше по сравнению со всеми другими группами пациентов, включая контрольную ( $p<0,05$ ) [29].

Эти данные подтверждают, что лептин вовлечен в патогенез ОА и влияет непосредственно на метаболизм хряща как провоспалительный цитокин с последующим катаболическим влиянием на хрящ. Эффекты лептина в сочетании с механической нагрузкой, которая вызывает активизацию механорецепторов на поверхности хондроцитов, возможно, являются серьезными факторами, участвующими в развитии ОА [27].

Популяционное перекрестно-групповое (секционное) исследование показало, что СРБ независимо коррелировал с ИМТ и ассоциировался с рентгенологическими стадиями ОА коленных и тазобедренных суставов. Однако способность сывороточных высокоспецифичных СРБ «предсказывать» риск развития кардиоваскулярной патологии искажается при ожирении и является проблемой для пациентов с ОА с выраженной степенью ожирения [30].

В последнее десятилетие установлена роль ИЛ 6 в регуляции обмена веществ. Интерес к ИЛ 6 особенно возрос в связи с открытием феномена воспаления жировой ткани при ожирении и поиском его патогенетических механизмов. При этом жировая ткань является после иммунной системы вторым по величине источником продукции ИЛ 6 и продуцирует до 10–35% циркулирующего цитокина [31, 32]. При ожирении секреция ИЛ 6 повышается, и его концентрация возрастает в крови, а еще больше в жировой ткани [33]. Источником цитокина при этом являются не только адипоциты, но и макрофаги, инфильтрирующие висцеральную жировую ткань. Причиной чрезмерной продукции ИЛ 6 может быть типичная для воспаления гипертрофия адипоцитов [32].

В исследовании 87 пожилых взрослых лиц с ожирением и болями в коленных суставах при попытке снижения массы тела выявлено снижение растворимого рецептора ФНО  $\alpha$  параллельно с потерей массы тела на 10% через 6 мес [34].

В немногочисленных работах обсуждается проблема высокой коморбидности при ОА. Л.Б. Лазебником и

В.Н. Дроздовым была выполнена одна из первых отечественных работ по сочетанию манифестного ОА и заболевавший желудочно-кишечного тракта. У этих же больных регистрировалось более 5 болезней на каждого обследованного (от 5,1 до 5,8), что позволило авторам формулировать проблему полиморбидности при ОА как важнейшую [35].

Не менее интересны данные А.Н. Хитрова по частоте сопутствующих заболеваний у 13 512 больных гонартрозом в сопоставлении с заболеваемостью контингента той же поликлиники без признаков ОА. Наряду с ожирением у больных гонартрозом особенно часто обнаруживались болезни сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также цереброваскулярные нарушения, вплоть до инсультов. Особое внимание привлекает двойное повышение частоты ИБС у больных гонартрозом по сравнению с соответствующим контингентом больных без признаков гонартроза [36].

Из 1200 больных, прошедших через поликлинику, у 73,2% выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию (АГ), ИБС и их сочетание. У этих же больных диагноз ОА на основании клинических и рентгенологических данных установлен в 65,3% случаев [37].

Анализ коморбидных заболеваний у 15 000 больных ОА в возрасте 65 лет и старше (жители США) показал, что 80% из них страдают также АГ, а 31,3% — сахарным диабетом. Кроме того, у 38% обнаружены признаки сердечной недостаточности, у 16,9% — ИБС, а у 17,3% — церебральные нарушения [38].

Систематический обзор и метаанализы оценки эффективности снижения массы тела на клинические исходы у пациентов с ОА коленных суставов подтверждаются благодаря исследованиям с высокой степенью доказательности, свидетельствующим о том, что умеренная потеря массы тела (>5%) существенно снижает нагрузку на суставы (величина эффекта 0,23; 95% д. и. 0,04–0,42), улучшая двигательную активность. При этом величина эффекта для боли в коленном суставе была аналогичной (0,20; 95% д. и. 0,0–0,39), но недостаточно статистически достоверной [39].

Результаты исследований, проведенных С.Р. Messier и соавт., показали, что диетическая терапия способствовала снижению массы тела на 4,9% и уменьшению болевого синдрома на 16%. В группе пациентов, находившихся на специальной диете и занимающихся лечебной физкультурой, отмечено снижение болей в суставах на 30%, по сравнению с уменьшением болей на 17% у пациентов, которым назначалась только лечебная физкультура [40, 41].

Полученные литературные данные подтверждают точку зрения, что снижение массы тела является одним из главных факторов профилактики и контроля за ОА коленных суставов. Поэтому создание программ по снижению массы жира с одновременным нарастанием мышечной массы — основная задача предупреждения развития и/или прогрессирования ОА коленных суставов.

Таким образом, принимая во внимание результаты вышеприведенных исследований, становится очевидным, что ожирение является одним из весомых факторов риска развития ОА, особенно коленных суставов, и коморбидности. Кроме того, у пациентов с повышенным ИМТ выявлена тенденция к необходимости более раннего оперативного вмешательства — протезирования коленных и тазобедренных суставов.

1. World Health Organization; 2006. <http://www.who.int/dietphysi-calactivity/publications/facts/obesity/en/>
2. Anandacoomarasamy A., Coterson J., Sambrook P. et al. The impact of obesity on the musculoskeletal system. *Int J Obes* 2008;32:211—22.
3. Anandacoomarasamy A., Fraksen M., March L. Obesity and the musculoskeletal system. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:71—7.
4. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:158—62.
5. Anderson J.J., Felson D.T. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HAVESI). Evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. *Ann J Epidemiol* 1988;128:179—89.
6. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A. et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18—24.
7. Felson D.T., Chaisson C.E. Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:671—81.
8. Pottie P., Presle N., Terlain B. et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1403—5.
9. Thorand B., Baumert J., Döring A. et al. Group sex difference in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2006;184:216—24.
10. Englund M., Lohmander L.S. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. *Arthr Rheum* 2004;50:2811—9.
11. Felson D.T., Goggins J., Niu J. et al. The effect body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthr Rheum* 2004;50:3904—9.
12. Sharma L., Chang A. Overweight: Advancing our understanding of its impact on the knee and the hip. *Ann Rheum Dis* 2007;66:141—2.
13. Lohmander L.S., Gerhardsson de Verdier M., Roloff J. et al. Incidence of severe knee hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:490—6.
14. Hanna F.S., Bell R.J., Davis S.R. et al. Factors affecting patella cartilage and bone in middle-aged women. *Arthr Rheum* 2007;57:272—8.
15. Feichtahl A.J., Wluka A.E., Wang Y. et al. Obesity and adiposity are associated with the rate of patella cartilage volume loss over two years in adults without knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;(Epub ahead of print).
16. Feichtahl A.J., Wang Y., Wluka A.E. et al. The longitudinal relationship between body composition and patella cartilage in healthy adults. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:421—7.
17. Pelletier J.P., Raynauld J.P., Berthiaume M.J. et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Arthr Res Ther* 2007;9:R74.
18. Eckstein F., Maschek S., Wirth W. et al. One year change of knee cartilage morphology in the first release of participants from the Osteoarthritis Initiative progression sub-cohort: association with sex, body mass index, symptoms and radiographic osteoarthritis status. *Ann Rheum Dis* 2009;68:674—9.
19. Yusuf E., Nelissen R., Joan-Facsinay A. et al. Association between weight of Body Mass Index and hand osteoarthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis*, Published online 31 May 2009.
20. Liu B., Balkwill A., Banks E. et al. Relationship of height, weight and body mass index to the risk of hip and knee replacements in middle-aged women. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:861—7.
21. Changulani M., Kalairajah Y., Peel T., Field R.E. The relationship between obesity and the age at which hip and knee replacement is undertaken. *J Bone Joint Surg Br* 2006;20:216—21.
22. Nunez M., Nunez E., del Val J.L. et al. Health-related quality of life in patients with osteoarthritis after total knee replacements: factors influencing outcomes at 36 months of follow-up. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1001—7.
23. Lubbeke A., Moons K.G., Garavaglia G. et al. Outcomes of obese and nonobese patients undergoing revision total hip arthroplasty. *Arthr Rheum* 2008;59:738—45.
24. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772—83.
25. Chehab F.F., Mounzih K., Lu R., Lim M.E. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;276:88—90.
26. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Muracami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683—6.
27. Gualillo O. Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostasis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:857—60.
28. Simopoulos T., Malizos K.N., Hiopoulou D. et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advance and minimally affected osteoarthritis cartilage: effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:872—83.
29. Jung Hoei Ku, Choon Key Lee, Bo Sun Joo et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:1431—5.
30. Kraus V.B., Stobler T.V., Luta G. et al. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:966—71.
31. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rowesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196—200.
32. Sposakis V.R., Sandquist M., Gustafson B. et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res* 2004;12:454—60.
33. Vozarova B., Weyer C., Hansen K. et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001;9:411—7.
34. Miller G.D., Nicklas B.J., Lolsler R.F. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:644—51.
35. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003;208 с.
36. Хитров А.Н. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема сопутствующих заболеваний. *Тер арх* 2005;12:59—62.
37. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наймов А.В. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ* 2008;16(7):476—80.
38. Wang P., Avorn J., Brookhart M. et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005;46(2):273—9.
39. Christensen R., Bartels E.M., Asbrup A., Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433—9.
40. Messier S.P., Loeser R.F., Mitchell M.N. et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1062—72.
41. Messier S.P., Loeser R.F., Miller G.D. et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthr Rheum* 2004;50:1501—10.

Поступила 01.03.10