

Клинико-патогенетические особенности остеоартроза у женщин с различными типами ожирения

Д.А. Копылова, В.А. Остапенко

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России

Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Контакты: Дарья Андреевна Копылова
darjalysenina@rambler.ru

Contact: Darya Andreyevna Kopylova
darjalysenina@rambler.ru

Поступила 18.05.12

Цель исследования – изучить характер влияния абдоминального ожирения на клинические проявления остеоартроза (ОА) у женщин.

Материал и методы. Обследованы 43 пациентки в возрасте от 48 до 73 лет с диагнозом ОА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов. Оценивались антропометрические показатели, длительность заболевания, степень функциональной недостаточности, уровень адипоцитокинов (адипонектина, интерлейкинов – ИЛ – 6 и 4), проводилось рентгенологическое исследование суставов. Определяли характер влияния адипокинов на течение ОА и выраженность артралгий.

Результаты и обсуждение. При наличии абдоминального ожирения уровень адипонектина и противовоспалительного ИЛ4 был ниже, а провоспалительного ИЛ6 – выше, чем при бедренно-ягодичном ожирении. Повышенный уровень ИЛ6 ассоциировался с более тяжелыми рентгенологическими изменениями, большей функциональной недостаточностью, наличием синовита и более выраженными болями в суставах. В то же время уровни ИЛ4 и адипонектина при тяжелом течении ОА были понижены. Таким образом, наличие абдоминального ожирения сопровождается изменением секреции ИЛ6, ИЛ4 и адипонектина, которые в свою очередь ассоциируются с неблагоприятным течением ОА у женщин.

Ключевые слова: остеоартроз, абдоминальное ожирение, адипонектин, интерлейкины 4, 6.

THE CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF OSTEOARTHRITIS IN WOMEN WITH DIFFERENT TYPES OF OBESITY

D.A. Kopylova, V.A. Ostapenko

Objective: to study the pattern of impact of abdominal obesity on the clinical manifestations of osteoarthritis (OA) in women.

Subjects and methods. Forty-three patients aged 48 to 73 years, who had been diagnosed as having osteoarthritis in accordance with the American College of Rheumatology criteria, 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 conducted. The nature of effects of adipokines on the course of OA and the degree of arthralgies were determined.

Results and discussion. In abdominal obesity, the level of adiponectin and anti-inflammatory IL-4 was lower and that of proinflammatory IL-6 was higher than those in femoral-gluteal obesity. The elevated IL-6 level was associated with severer X-ray changes, more functional failure, and more obvious joint pains. At the same time, IL-4 and adiponectin levels were decreased in severe OA. Thus, abdominal obesity is accompanied by the change in the secretion of IL-6, IL-4, and adiponectin, which are in turn associated with the unfavorable course of OA in women.

Key words: osteoarthritis, abdominal obesity, adiponectin, interleukins-4, -6.

Введение

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, ассоциированное с возрастом, приводящее к развитию функциональной недостаточности и потере трудоспособности [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожидаемое увеличение продолжительности жизни и глобальное старение населения к 2020 г. могут сделать ОА четвертой по значимости причиной инвалидности. В России ОА страдает около 15 млн человек, что составляет 10–12% населения страны, причем темпы роста заболеваемости находятся на уровне примерно 20% в год [2]. В целом этиология ОА является многофакторной и включает как конституциональные (пожилой возраст, пол, ожирение, наследственность, состояние репродуктивной функции), так и механические факторы. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного на-

селения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение [3]. Неуклонный рост ожирения отмечается практически во всех странах мира: за последние 10 лет его распространенность в мире выросла в среднем на 75% [4]. В литературе неоднократно сообщалось о неблагоприятном течении различных заболеваний при неравномерном распределении жировой ткани, особенно при абдоминальном типе ожирения [5]. ОА коленных и тазобедренных суставов чаще встречается у женщин, так же как и абдоминальное ожирение. Однако, несмотря на высокую распространенность, не проводилось изучения влияния абдоминального ожирения на течение ОА у женщин. Известно, что жировая ткань, особенно локализованная в области живота, является источником синтеза и секреции адипокинов, обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами [6]. Представляется перспективным изучение влияния адипокинов на течение различных заболеваний, в ча-

стности ОА у женщин. **Цель** настоящего исследования – изучить характер влияния абдоминального ожирения на клинические проявления ОА у женщин.

Материал и методы

На базе Городской клинической больницы №4 г. Омск обследованы 43 пациентки в возрасте от 48 до 72 лет, медиана (Ме) возраста 58 лет, [25-й; 75-й перцентили – 53; 63]. Диагноз ОА верифицировался согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [7]. Оценивались антропометрические показатели – рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), вычислялись индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). ИМТ вычисляли по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)², степени ожирения определяли по классификации ВОЗ (1997). Абдоминальное ожирение диагностируется при ОТ/ОБ >0,8, ОТ >88 см.

Проводилось клиническое и инструментальное обследование пациентов. Рентгенологическое исследование выполняли на цифровом аппарате Phillips. Рентгенологические стадии ОА оценивали в соответствии с классификацией J.H. Kellgren и J.S. Lawrens [7]. Степень функциональной недостаточности суставов и вариант течения заболевания устанавливали в соответствии с рекомендациями для медико-социальной экспертизы при деформирующем ОА [8]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в ФГБУ «НИИР» РАМН: 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 (УЗИ) [9]. Диагноз экссудативного синовита устанавливали при наличии жидкости в полости сустава, пролиферативного синовита – при наличии утолщения синовиальной оболочки до 2–3 мм. Выраженность боли оценивали по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). При наличии у пациенток ОА коленных или тазобедренных суставов определяли индексы Lequesne и WOMAC (Western Ontario and McMaster University) [1].

Уровень адипонектина в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора RD191016100 Human Adiponektin ELISA (BioVendor, Чехия). За нижнюю границу нормы для мужчин принимали 9,5 мкг/мл, для женщин – 13,2 мкг/мл. Определение ИЛ6 и ИЛ4 в сыворотке крови проводили с помощью наборов «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). За нормальные значения принимали 0–5 и 0–7 пг/мл соответственно.

Критериями исключения из исследования являлись: ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, онкологические, инфекционные, гематологические, метаболические, эндокринные заболевания, а также патология желудочно-кишечного тракта, печени или почек, острый инфаркт миокарда, тяжелая форма хронической сердечной недостаточности (III или IV стадии по классификации NYHA), любая крупная хирургическая

Таблица 1 Клинико-демографические параметры обследованных пациенток (число больных)

Показатель	1-я группа - отсутствие ожирения (n=14)	2-я группа - бедренно-ягодичное ожирение (n=16)	3-я группа - абдоминальное ожирение (n=13)
Возраст, годы:			
40–49	1	–	–
50–59	8	4	9
60–69	2	12	4
>70	3	–	–
Продолжительность заболевания, годы:			
1–3	3	1	2
4–9	8	6	10
>10	3	9	1
Рентгенологическая стадия:			
I	10	4	1
II	3	9	3
III	1	2	9
IV	–	1	–
Степень функциональной недостаточности суставов:			
I	10	4	1
II	4	10	5
III	–	2	8
Число пораженных суставов:			
1–2	12	7	3
≥3	2	9	10
Синовит отсутствует	10	6	1
Пролиферативный синовит	3	2	–
Экссудативный синовит	1	8	12

Таблица 2 Оценка суставного статуса больных ОА, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=13)
Боль в покое по ВАШ, см	2 [2; 3]	3 [2; 4]	7 [5; 8]
Индекс Lequesne, баллы	2 [1; 2]	4 [3; 5]	8 [7; 12]
Индекс WOMAC, мм:	249 [210; 270]	377 [319; 471]	552 [423; 610]
– выраженность боли	15 [12; 19]	20 [16; 34]	36 [24; 41]
– утренняя скованность	9 [8; 11]	12 [10; 16]	15 [12; 23]
– степень функциональной недостаточности	217 [183; 246]	309 [284; 365]	501 [382; 578]

операция в течение последних 8 нед и иные неконтролируемые и/или клинически значимые заболевания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллеса; для оценки статистической значимости различий – метод четырехпольных таблиц с определением χ^2 по методу Пирсона; для оценки степени корреляционных взаимосвязей – метод Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с количеством и характером распределения жировой ткани все больные были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту: 1-я группа – пациентки с нормальным ИМТ (n=14), 2-я группа – с бедренно-ягодичным (n=16) и 3-я группа – с абдоминальным типом ожирения (n=13).

Клинические и демографические параметры обследованных больных представлены в табл. 1.

При анализе данных, представленных в табл. 1, с использованием критерия Пирсона у пациенток без ожирения было обнаружено статистически значимо меньшее число пораженных суставов ($p=0,001$), больше случаев медленно прогрессирующего характера заболевания ($p=0,02$), меньше случаев синовита ($p=0,002$), больше случаев I и II рентгенологических стадий ОА ($p=0,01$), а также I и II степеней функциональной недостаточности суставов ($p=0,01$).

У пациенток 3-й группы статистически значимо реже встречались медленно прогрессирующий характер заболевания ($p=0,0009$), отсутствие синовита ($p=0,006$), I и II рентгенологические стадии ОА ($p=0,01$), а также I и II степени функциональной недостаточности суставов ($p=0,004$).

При абдоминальном типе ожирения боли в суставах были более выражены, чем при бедренно-ягодичном, а также при отсутствии ожирения ($p < 0,05$; табл. 2).

Уровень адипонектина и ИЛ4 у больных ОА без ожирения был выше, чем при наличии бедренно-ягодич-

ного или абдоминального ожирения. Содержание ИЛ6 было наиболее высоким при наличии ожирения по абдоминальному типу, у пациенток с бедренно-ягодичным типом содержание ИЛ6 было ниже и минимальный его уровень был обнаружен при нормальной массе тела (табл. 3).

Уровень ИЛ6 при более тяжелой рентгенологической стадии ОА был достоверно выше, а концентрация ИЛ4 и адипонектина – ниже ($p < 0,005$). Подобные изменения отмечены и при увеличении степени функциональной недостаточности суставов ($p < 0,001$).

Наблюдалась прямая корреляция между типом ожирения и индексами Lequesne, WOMAC ($r=0,42$, $p < 0,001$; $r=0,56$, $p < 0,001$ соответственно). При абдоминальном ожирении наблюдались наиболее высокие значения вышеуказанных индексов. Также была обнаружена прямая связь между величиной отношения ОТ/ОБ и числом пораженных суставов, наличием синовита и рентгенологической стадией ОА (соответственно $r=0,52$, $p < 0,001$; $r=0,51$, $p < 0,001$; $r=0,51$, $p < 0,001$).

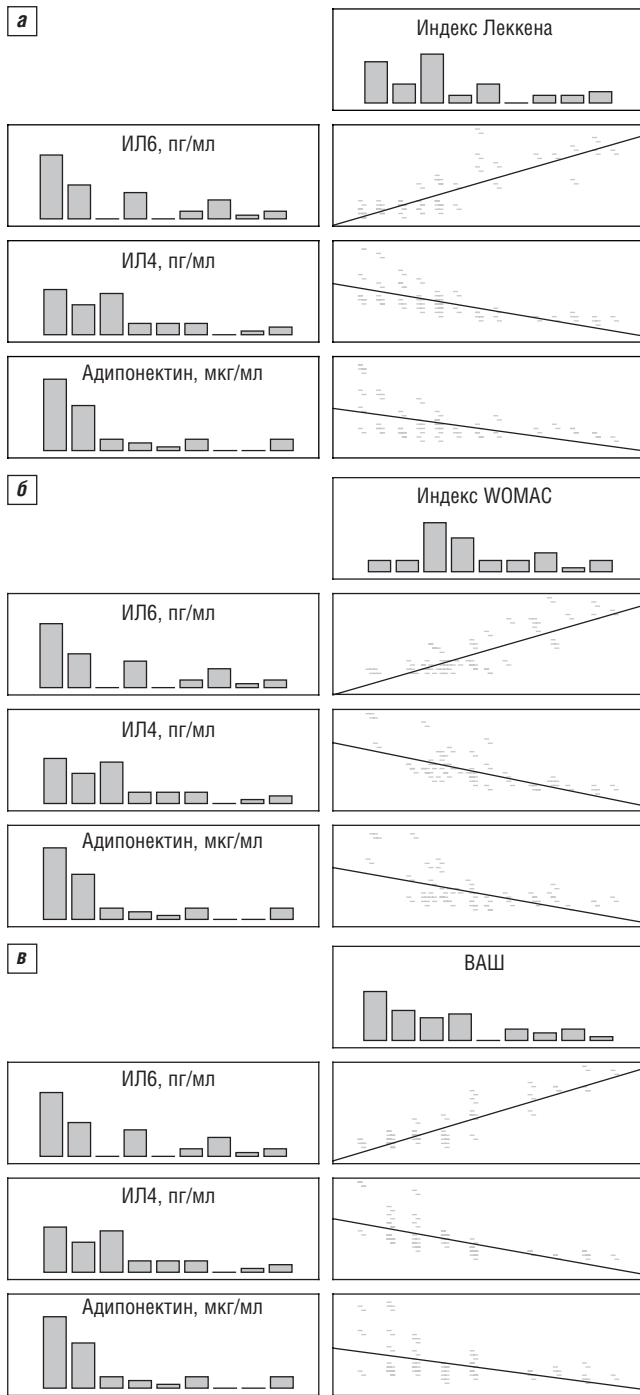
Была зафиксирована прямая корреляция между уровнем ИЛ6 и выраженностью боли по ВАШ, индексами Lequesne и WOMAC и обратная – с уровнями ИЛ4 и адипонектина (соответственно для ИЛ6 $r=0,81$, $p < 0,001$; $r=0,69$, $p < 0,001$; $r=0,82$, $p < 0,001$; для ИЛ4 $r=-0,8$, $p < 0,001$; $r=-0,74$, $p < 0,001$; $r=-0,81$, $p < 0,001$ и для адипонектина $r=-0,32$, $p < 0,001$; $r=-0,58$, $p < 0,001$; $r=-0,47$, $p < 0,001$; см. рисунок).

Обсуждение

В работах ряда исследователей [10] теоретически объяснялись возможные механизмы воздействия адипокинов на течение ОА у женщин. Выработываемые жировой тканью адипокины обладают разнообразными биологическими эффектами и влияют на выраженность процессов во многих органах, прямо или через нейроэндокринные механизмы [6]. Действие адипонектина направлено на уменьшение воспаления и увеличение чувствительности тканей к инсулину. Содержание адипонектина у людей с висцеральным ожирением ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Адипонектин снижает выраженность воспалительных изменений, подавляя действие фактора некроза опухоли α (ФНО α) [11] и уменьшая ответ макро-

Таблица 3 Оценка уровня адипокинов у пациенток с ОА и различными типами ожирения, Me [25-й; 75-й перцентили]

Уровень исследуемого показателя	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=13)
Адипонектин, мкг/мл	3,4 [1,3; 5,8]	1,3 [0,8; 2]	0,9 [0,48; 1,5]
ИЛ6, пг/мл	7,5 [5,4; 13,9]	14,9 [9,7; 18,1]	78 [47; 82]
ИЛ4, пг/мл	10,7 [9,2; 17]	8 [6,9; 12,1]	2 [1,7; 3,2]



Матрицы диаграмм рассеяния для значимой корреляции между уровнями ИЛ6, ИЛ4, адипонектина и индексами Lequesne (а; $p < 0,0001$), индексом WOMAC (б; $p < 0,001$) и выраженностью боли по ВАШ (в; $p < 0,0001$)

фагов на TLR4 путем активации ADIPOR1. Продуцируемые жировой тканью цитокины (ИЛ6, ИЛ4) могут быть вовлечены в локальную регуляцию метаболизма суставного хряща, так как они способны изменять продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ12 и др.) [12].

При сопоставлении альгофункциональных индексов у пациенток с различными типами ожирения мы установили, что при абдоминальном варианте эти показатели статистически достоверно выше. Также была отмечена значимая положительная корреляция между выраженностью боли по ВАШ, индексами Lequesne, WOMAC и уровнем ИЛ6; обратная – с уровнями ИЛ4, адипонектина. При абдоминальном типе ожирения боли в суставах были более интенсивными, чем при бедренно-ягодичном. Кроме того, при абдоминальном типе ожирения наблюдались поражение большего числа суставов, более выраженные рентгенологические изменения и функциональные нарушения. Увеличение соотношения ОТ/ОБ ассоциировалось с более тяжелым течением ОА, а уровень адипокинов коррелировал с рентгенологической стадией ОА и степенью функциональной недостаточности суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;573–88.
2. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации. Науч-практич ревматол 2007;4;4–9.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2004;9–12.
4. Чазова И.Е. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005;4–5.
5. Ali A.T., Crowther N.J. Health risks associated with obesity. JEMDSA 2005;10:2.
6. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proceed Nutr Soc 2001;60:349–56.
7. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthr Rheum 1991;34:505–14.
8. Пузин С.Н., Клевно В.А., Лаврова Д.И., Дымочка М.А. Судебная медико-социальная экспертиза. Правовые и организационные основы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;95–101.
9. Букина И.Е. Синовит и кисты Бейкера на разных стадиях остеоартроза. Cons Med 2003;5(2):546–8.
10. Алексеев Е.Ю., Говорин А.В. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. Сиб мед журн 2011;1;54–7.
11. Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits toll-like receptor family-induced signaling. FEBS Letters 2005;579:6821–6.
12. Kishimoto T., Akira S., Narazaki M., Tanga T. Interleukin 6 family of cytokines and gp130. Blood 1995;86:1243–54.