

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА

Н.А. Артёменко, Е.А. Тер-Ананьянц, О.Г. Машталова

Клиническая больница № 1

ФГУ «Южный окружной медицинский центр ФМБА России», Ростов-на-Дону

Целью данного исследования явилось изучение влияния ожирения на течение остеоартроза (ОА) у женщин.

Материал и методы. Обследованы 83 пациентки с диагнозом ОА, которые были разделены на 2 группы. 1-я группа (51 больная) с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; 2-я группа (32 пациентки) с ИМТ < 30 кг/м². Объективизация симптомов достигалась использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и альгофункционального индекса WOMAC. Кроме того, определяли сывороточный уровень С-реактивного белка (С-РБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты. Выявлено существование прямой умеренной связи между ИМТ и выраженностью болевого синдрома по ВАШ ($r = 0,356$, $p = 0,027$). При избыточной массе тела (2-я группа) установлена очень тесная связь между изменением индекса боли по ВАШ и затруднениями в выполнении повседневной деятельности (B - WOMAC) ($r = 0,971$, $p = 0,28$). В обеих группах пациенток с ОА вне зависимости от ИМТ отмечено высокое содержание С-РБ и ИЛ-6. У женщин с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов получена очень тесная связь между содержанием ИЛ-6 и выраженностью боли по ВАШ ($r = 0,99$; $p = 0,23$). У больных ОА 2-й группы выявлена сильная связь между показателями С-РБ и ИЛ-6 ($r = 0,84$, $p = 0,002$) и значительная связь между этими же показателями в группе женщин с ИМТ < 30 кг/м² ($r = 0,67$, $p = 0,006$).

Заключение. Течение ОА у женщин с избыточной массой тела сопровождается более выраженным болевым синдромом, повышением уровней биомаркеров системного воспаления, значительными функциональными нарушениями и частым развитием синовитов коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартроз, ожирение, биомаркеры, болевой синдром.

EFFECT OF METABOLIC DISORDERS IN THE COURSE OF OSTEOARTHRITIS

Artemenko N.A., Ter-Ananyants E.A., Mashtalova O.G.

The aim of this study was to examine the influence of obesity on the course of osteoarthritis (OA) in women.

Material and methods: 83 women diagnosed with OA were divided into 2 groups. Group 1 (51 patients) with BMI ≥ 30 kg/m²; Group 2 (32 patients) with BMI < 30 kg/m². Objectification of symptoms was achieved by using a VAS (visual analogue scale) and index WOMAC. Blood levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) also determined.

Results: moderate direct relationship between BMI and severity of pain by VAS ($r = 0,356$, $p = 0,027$) was revealed. Excessive body weight (group 2) was established a very close relationship between the change in the index of pain by VAS and difficulties in performing daily activities (B - WOMAC) ($r = 0,971$, $p = 0,28$). In both groups of patients with OA, regardless of BMI, there was the high level of CRP and IL-6. Women with a degenerative-destructive joint disease obtained a very close relationship between IL-6 and severity of pain by VAS ($r = 0,99$; $p = 0,23$). In patients with OA 2 groups revealed a strong relationship ($r = 0,84$, $p = 0,002$) between the rates of CRP and IL-6 and significant relationship ($r = 0,67$, $p = 0,006$) between these same indicators in women with BMI < 30 kg/m².

Conclusions: The course of OA in women with excessive body weight is accompanied by more marked pain syndrome, increased levels of biomarkers of systemic inflammation, significant functional impairment and frequent development of synovitis of the knee.

Keywords: osteoarthritis, obesity, biomarkers, pain syndrome.

Введение

Остеоартроз (ОА) представляет собой «группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются все структуры сустава, приводя к дегенерации хряща» [1]. В основе прогрессирования дегенеративно-деструктивного заболевания суставов лежит генетическая предрасположенность, биомеханические и метаболические изменения, взаимодействующие друг с другом и только частично связанные с возрастными изменениями [2].

Увеличение распространенности ОА с возрастом предполагает наличие у многих пациентов сопутствующих заболеваний [3]. По результатам международных исследований, у больных ОА чаще всего встречаются сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет и др.) [4]. Развитие кардиоваскулярной патологии у пациентов с ожирением приводит к значительному повышению риска сосудистых катастроф и ухудшению жизненного прогноза у больных этой группы. Однако влияние коморбидного фона на течение ОА остается недостаточно изученным.

Высказываются противоречивые мнения о причинно-следственных связях между ожирением и прогрессированием дегенеративно-деструктивного заболевания суставов [5]. Общепринятая точка зрения об избыточной массе тела как механическом факторе повреждения суставов не отражает всего многообразия взаимосвязанных нарушений, развивающихся у больных ОА с ожирением.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка альгофункциональных изменений у пациенток с ОА при избыточной массе тела, а также определение значения ожирения для жизненного прогноза больных этой группы.

Материал и методы

Исследуемая группа включала 83 пациентки с достоверным диагнозом ОА, установленным по клинико-рентгенологическим данным на основании критериев Американской коллегии ревматологов (1999 г.) [6]. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 12,5$ лет (от 45 до 70 лет), продолжительность заболевания – $9,8 \pm 4,7$ года (от 1 до 24 лет).

Для объективизации оценки поражения опорно-двигательной системы у пациенток с

ОА использовали определение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и альгофункциональный индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities). Ожирение диагностировали на основании определения индекса массы тела (ИМТ); объема талии (ОТ); объема бедер (ОБ) и их соотношения [7].

Твердофазным иммуноферментным методом определяли концентрацию С-реактивного белка (С-РБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (набор коммерческих тест-систем BIOMERICA, INC., Nordic Bioscience Diagnostics A/S).

Для оценки состояния периартикулярных тканей, визуализации хряща и поверхности костных структур выполнили ультразвуковое исследование суставов (Phillips HD-11) [8].

При проведении статистического анализа результатов использовали стандартный пакет статистических программ Microsoft Excell и Statistica 6 (Stat Soft, США), а также методы описательной статистики, корреляционно-регрессионный метод множественной регрессии. Количественные данные представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение (m). Для сравнения средних (M) между группами использовали параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признаков и непараметрические критерии Манна-Уитни-Вилкоксона при отклонении ряда от нормального. Статистическую гипотезу принимали как альтернативную при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции проверяли на достоверность связи.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления клинико-лабораторных особенностей течения ОА у женщин с ожирением были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту, давности и рентгенологической стадии заболевания. В первую – с ИМТ ≥ 30 кг/м² – вошла 51 (67,64%) пациентка, вторую группу составили 32 (32,36%) человека с ИМТ < 30 кг/м².

Наличие локального воспаления у больных ОА является ключевым звеном в развитии дегенеративных процессов в суставах, инициированных механическим повреждением хряща [9]. В связи с этим несомненный интерес представляет анализ зависимости выявления периартикулярного воспаления от ИМТ у больных с ОА (рис. 1).

Локальное воспаление в коленных суставах выявлено у 53 (63,85%) больных ОА, причем большинство из них страдали ожирением. У пациенток с дегенеративно-деструктивным за-

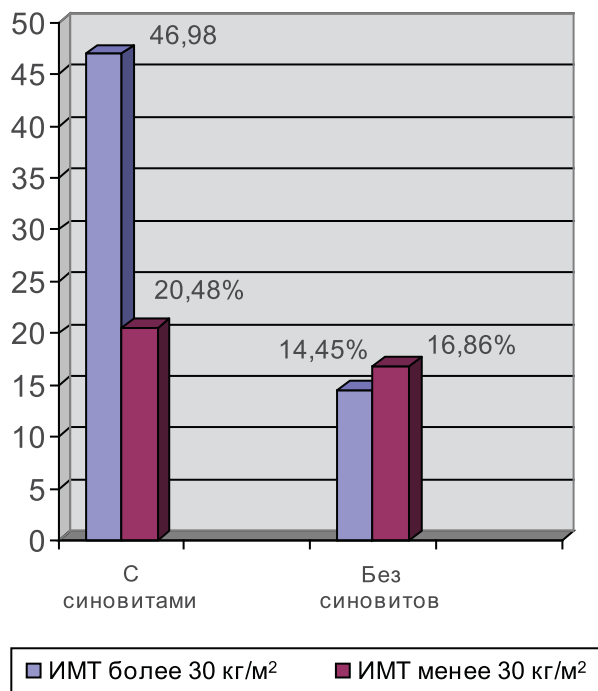


Рис. 1. Выявление синовиитов коленных суставов у больных ОА в зависимости от ИМТ.

болеванием суставов при избыточной массе тела синовииты диагностировались значительно чаще, чем у женщин с ИМТ <30 кг/м² (рис. 1). В группе больных с ОА без явлений периартикулярного воспаления коленных суставов зависимости от ИМТ не отмечено.

Синовит при дегенеративно-деструктивном заболевании суставов, вероятно, вторичен, но существенно влияет на выраженность болевого синдрома и степень функциональных ограничений у этих пациентов [10]. Для объективизации оценки болевого синдрома и поражения опорно-двигательной системы у пациентов с ОА в зависимости от ИМТ были использованы ВАШ и альгофункциональный индекс WOMAC (табл. 1).

У всех пациенток с ОА отмечен болевой синдром, соответствующий значению индекса боли по ВАШ свыше 40 мм. «Выраженный» болевой синдром (40-60 мм) чаще встречался у женщин с ИМТ менее 30 кг/м². «Резко выраженная» боль (свыше 60 мм) чаще всего выявлялась у женщин с ожирением.

Таблица 1

Изменения альгофункциональных индексов у женщин с ОА в зависимости от ИМТ

Альгофункциональные индексы	ИМТ ≥ 30 кг/м ² n=51	ИМТ <30 кг/м ² n=32	p
Оценка боли по ВАШ: умеренная	-	-	
«выраженная»	52,13±7,82 19 (37,25%)	49,06±9,11 21 (65,62%)	p>0,05
«резко выраженная»	74,51±8,63 32 (62,74%)	69,38±8,29 11 (34,37%)	p>0,05
Индекс WOMAC: Боль (А)	163,4±23,5	112,1±17,9	p<0,05
Ограничения подвижности (Б)	103,5±10,8	83,4±9,6	p>0,05
Затруднения в выполнении повседневной деятельности (В)	1272,4±67,8	1074,0±50,7	p<0,05
Суммарный	1539,3±102,1	1269,5±78,2	p<0,05

При проведении парциального корреляционного анализа у больных ОА отмечено существование прямой умеренной достоверной связи между ИМТ и выраженностью болевого синдрома по ВАШ ($r=0,356$, $p=0,027$).

Одним из наиболее информативных клинических показателей функционального состояния суставов у больных ОА признан индекс

WOMAC [11]. Оценка полученных данных выявила, что значение суммарного индекса WOMAC и его составляющих (Боль – А, ограничения подвижности – Б, затруднения в выполнении повседневной деятельности – В) были выше у пациенток с ОА при избыточной массе тела. Только различие одного из показателей индекса WOMAC – ограничения под-

вижности (Б) – в группах больных с ИМТ < 30 кг/м² и у женщин с ожирением было статистически недостоверным.

При проведении парциального корреляционного анализа у пациенток с ОА при избыточной массе тела выявлена очень тесная связь между изменением индекса боли по ВАШ и затруднениями в выполнении повседневной деятельности (В – WOMAC) ($r=0,971$, $p=0,28$).

В настоящее время для объяснения связи между ожирением и развитием ОА предложено несколько теорий. Считается, что при избыточной массе тела происходит перегрузка сустава повышенным весом, т.е. механическое повреждение хряща [12]. В другой теории подчеркивается роль ожирения как патофизиологического состояния, сопровождающегося развитием «цепной реакции» воспалительных изменений [13].

Взгляды на значение системных иммуно-

воспалительных изменений при метаболических нарушениях и, в частности, у больных с ожирением и ОА неоднозначны [14, 15]. В связи с этим интересным представляется анализ изменения содержания С-РБ и ИЛ-6 у женщин с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов в зависимости от ИМТ. Результаты исследования представлены в табл. 2.

В обеих группах пациенток с ОА вне зависимости от ИМТ отмечено достоверно более высокое содержание С-РБ и ИЛ-6 по сравнению с концентрацией анализируемых показателей в контрольной группе. Только у 17 (20,48%) обследованных женщин уровень С-РБ был меньше, чем в контроле, причем большинство из них имели ИМТ менее 30 кг/м². У больных с ОА при ожирении содержание обоих маркеров воспаления было достоверно выше, чем у пациенток с ИМТ < 30 кг/м².

Таблица 2

Изменение содержания СРБ и ИЛ-6 у женщин с ОА в зависимости от ИМТ

Показатели	СРБ (мг/л)	р	ИЛ-6 (нг/мл)	р
ИМТ < 30 кг/м ²	14,0 ± 2,8		5,7 ± 1,8	
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	19,7 ± 2,0	$p^2 < 0,05$	7,2 ± 1,1	$p^2 < 0,05$
Контроль	2,6 ± 0,5	$p^1 < 0,05$	2,3 ± 0,7	$p^1 < 0,05$

p^1 – достоверность различий показателей у больных ОА и контрольной группой.

p^2 – достоверность различий показателей у больных между группами больных ОА с различным ИМТ.

При проведении парциального корреляционного анализа у женщин с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов получена очень тесная связь между содержанием ИЛ-6 и выраженностью боли по ВАШ ($r=0,99$; $p=0,23$). У больных ОА с избыточной массой тела выявлена тесная (сильная) связь ($r=0,84$, $p=0,002$) между показателями С-РБ и ИЛ-6 и заметная (значительная) связь ($r=0,67$, $p=0,006$) между этими же показателями в группе женщин с ИМТ < 30 кг/м².

Избыточный вес не только является одним из факторов риска ОА, но и сопровождается развитием инсулиновой резистентности, дислипидемии, способствующих прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистой патологии [16]. В связи с этим несомненный интерес представляет анализ встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ОА в зависимости от ИМТ (рис. 2).

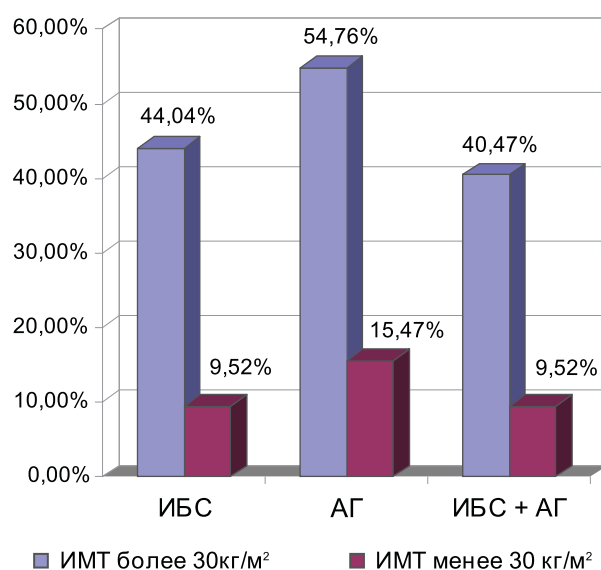


Рис. 2. Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных ОА (%) в зависимости от ИМТ.

Сердечно-сосудистые заболевания у пациенток с ОА при избыточной массе тела встречались значительно чаще, чем у женщин при ИМТ < 30 кг/м². Наиболее распространенной кардиоваскулярной проблемой была артериальная гипертензия, несколько реже диагностировались различные формы ИБС, что совпадает с результатами других исследований [17, 18]. Заслуживает внимания частое сочетание артериальной гипертензии и ИБС у женщин с ожирением (37 человек – 40,47%). Кроме того, именно в группе пациенток с избыточной массой тела были отмечены серьезные сердечно-сосудистые осложнения – у 4 (4,26%) из них в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения, у 5 (6,02%) – инфаркт миокарда. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития сосудистых катастроф у больных с ОА при ожирении.

Ожирение отмечено у большинства обследованных женщин с ОА и, следовательно, избыточная масса тела может быть признана одним из ведущих факторов риска развития дегенеративно-деструктивного заболевания суставов. Анализ полученных данных у пациенток с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов при избыточной массе тела выявил выраженный болевой синдром, частые явления периартикулярного воспаления коленных суставов, наиболее значительные изменения альгофункционального индекса WOMAC. Результаты исследования свидетельствуют о более тяжелом течении ОА у женщин с избыточной массой тела по сравнению с выраженностью клинических проявлений дегенеративно-деструктивного заболевания суставов у пациенток с ИМТ < 30 кг/м².

Согласно современным представлениям, воспаление суставов не только определяет тяжесть клинических проявлений при ОА, но и связано с прогрессированием заболевания. Дисбаланс и гиперпродукция медиаторов воспаления или цитокинов вызывают изменение функциональной активности хондроцитов, приводят к преобладанию катаболических процессов над анаболическими и таким образом способствуют прогрессированию ОА [19].

Увеличение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, вызывает развитие деструктивных изменений в хрящевой матрице [20]. Кроме того, содержание ИЛ-6 в крови коррелирует с ИМТ и увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, что позволяет считать его индуктором инсулинорезистентности [21].

Другая биологическая роль ИЛ-6 заключает-

ся в активации иммунной защиты со стимуляцией синтеза С-РБ гепатоцитами. Согласно современным представлениям, концентрация С-РБ отражает вялотекущее воспаление [22]. У больных ОА отмечена зависимость содержания С-РБ от выраженности эрозивного процесса в суставах [23]. Кроме того, повышение уровня этого острофазового белка ассоциируется с риском развития сосудистых осложнений [24].

Результаты исследования совпадают с полученными ранее данными о влиянии воспаления на прогрессирование дегенеративно-деструктивных изменений в суставах при ОА [25]. В исследуемой группе больных ОА отмечено достоверное по сравнению с контролем повышение содержания С-РБ и ИЛ-6, свидетельствующее о развитии хронического воспалительного процесса при дегенеративно-деструктивном заболевании суставов. Уровень анализируемых маркеров воспаления у женщин с ОА при ожирении был достоверно выше, чем у пациенток с ИМТ < 30 кг/м², что отражает более значительные иммуновоспалительные изменения у больных с избыточной массой тела. Наличие тесной корреляционной связи между С-РБ и ИЛ-6 позволяет говорить о патогенетическом взаимодействии этих маркеров воспаления.

Женщины с ОА при ИМТ ≥ 30 кг/м² часто страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями – АГ, ИБС. Учитывая выявленную ранее зависимость возрастания кардиоваскулярного риска при повышении уровня маркеров воспаления (С-РБ) [26], очевидна высокая вероятность развития сосудистых катастроф у женщин с избыточной массой тела.

Таким образом, течение ОА у женщин с избыточной массой тела сопровождалось выраженным болевым синдромом, значительными функциональными нарушениями и частым развитием синовитов коленных суставов. У большинства пациенток с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов при ожирении отмечено повышение содержания С-РБ и ИЛ-6, свидетельствующее о формировании у них хронического воспаления. Полученные клинико-лабораторные данные свидетельствуют о более тяжелом течении ОА у пациенток с избыточной массой тела по сравнению с развитием дегенеративно-деструктивного заболевания суставов у женщин с ИМТ < 30 кг/м². Особенностью течения ОА у пациенток с ожирением можно считать частое выявление кардиоваскулярной патологии с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Fan Z., Bau B., Yang H. et al. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less responsive to catabolic stimulation with interleukin-1beta // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52 (1). P. 136-143.
2. Yoo S.A., Park B.H., Yoon H.J. et al. Calcineurin modulates the catabolic and anabolic activity of chondrocytes and participates in the progression of experimental osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56 (7). P. 2299-2311.
3. Dandona P., Aljada A., Chaudhury A. et al. Metabolic Syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // *Circulation.* 2005. Vol. 111 (11). P. 1448-1454.
4. Grundy S.M. Inflammation, hypertension, and metabolic syndrome // *JAMA.* 2003. Vol. 290 (22). P. 3000-3002.
5. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115 (5). P. 1111-1119.
6. Altman R.D. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2004. Vol. 12. Suppl. A. P. S69-S76.
7. Bloomgarden A. Inflammation and insulin resistance // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26 (5). P. 1619-1623.
8. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. Костно-мышечная система. М.: ООО "Фирма Стром", 2002 136 с.
9. McWilliams D.E., Reehana G., Carolyn B. et al. Cartilage oligomeric matrix protein and aggrecan in synovial fluid from patients with osteoarthritis: markers of local or systemic characteristics? // *Rheumatology.* 2004. Vol. 43. Suppl. 2. P. 68.
10. Hunter D.J., Niu J., Zhang Y. et al. Knee height, knee pain, and knee osteoarthritis: the Beijing Osteoarthritis Study // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52 (5). P. 1418-1423.
11. Cicuttini F.M., Teichtahl A.J., Wluka A.E. et al. The relationship between body composition and knee cartilage volume in healthy, middle-aged subjects. // *Arthritis Rheumatism.* 2005. Vol. 52 (2). P. 461-467.
12. Putz D.M., Goldner W.S., Bar R.S. et al. Adiponectin and C-reactive protein in obesity, type 2 diabetes, and monodrug therapy // *Metabolism.* 2004. Vol. 53 (11). P. 1454-1461.
13. Kumar N., Marshall N.J., Neely D. et al. CRP levels are raised in patients with longstanding osteoarthritis when compared with normal controls // *Rheumatology.* 2004. Vol. 43. Suppl. 2. P. 69.
14. Belo J.N., Berger M.Y., Reijman M. et al. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee – a systemic factors and disease stage // *Ann. Rheum. Dis. Ann. Eur. Congr. of Rheumatology EULAR 2005. Abstracts.* Vol. 64. Suppl. 111. P. 479.
15. Agarwal S., Deschner J., Long P. et al. Role of NF-kB transcription factors in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical signals // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50 (11). P. 3541-3548.
16. Aronson D., Bartha P., Zinder O. et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. Vol. 28 (5). P. 674-679.
17. Saxne T., Lindell M., Månsson B. et al. Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2003. Vol. 42 (7). P. 903-904.
18. Ridker P.M., Wilson P.W., Grundy S.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? // *Circulation.* 2004. Vol. 109 (23). P. 2818-2825.
19. Sharma L. Local factors in osteoarthritis. // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001. Vol. 13 (5). P. P. 441-446.
20. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии // *РМЖ.* 2004. Т. 12, № 20 С. 1133-1136.
21. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T. et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87 (5). P. 2084-2089.
22. Behre C.J., Fagerberg B., Hultén L.M., Hulthe J. The reciprocal association of adipocytokines with insulin resistance and C-reactive protein in clinically healthy men // *Metabolism.* 2005. Vol. 54 (4). P. 439-444.
23. Andersson M.L., Saxne T., Petersson I.F. C-reactive protein as a marker of developing knee joint osteoarthritis – A 12 year follow-up // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56 (9). P. 1461-1478.
24. Yeh E.T. CRP as a mediator of disease // *Circulation.* 2004. Vol. 109 (21 Suppl. 1): II11-4.
25. Brandt K.D., Lohmander S., Doherty M. Pathogenesis of osteoarthritis. Introduction: The concept of osteoarthritis as failure of the diarthrodial joint / In K.D. Brandt, M. Doherty, S. Lohmander (eds.), *Osteoarthritis*, Second Edition. Oxford: Oxford University Press 2003: P. 69-71.
26. Anan F., Takahashi N., Nakagawa M. et al. High-sensitivity C-reactive protein is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients // *Metabolism.* 2005. Vol. 54 (4). P. 552-558.

Контактная информация:

Артёмко Наталья Алексеевна – врач-ревматолог, к.м.н.
КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону

Адрес: 344019, г. Ростов-на-Дону, ул. 1 линия, д. 6. Тел.: 8-863-237-49-43, e-mail: n.artemko@inbox.ru