

УДК 616.71/.72 – 007.248 – 056.52 – 036 – 037:57.08'175.8

## **ГОРМОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ**

**Л. М. Пасиешвили, К. И. Терешкин**

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучено содержание и роль адипокина жировой ткани – апелина – у 49 больных с деформирующим остеоартрозом (ДОА) и при его сочетании с ожирением (32 из всех обследованных). Установлено достоверное увеличение данного показателя у больных с ожирением и ДОА. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем апелина и индексом массы тела ( $r=0,43$ ), апелином и инсулинорезистентностью ( $r=0,46$ ) и обратная – с длительностью анамнеза по ДОА ( $r=-0,61$ ). У больных с ДОА и нормальной массой тела уровень апелина имел лишь тенденцию к повышению при сравнении с показателями контроля. Учитывая роль апелина в организме – катаболизм хрящевой ткани – данный показатель можно использовать с диагностической целью.

**Ключевые слова:** ожирение, деформирующий остеоартроз, апелин.

## **HORMONALLY ACTIVE FAT TISSUE IN PATIENTS WITH OSTHEOARTHRITIS AND OBESITY**

**L. M. Pasiyeshvili, K. I. Tereshkin**

Kharkiv National Medical University

Studied the content and role of adipose tissue adypokin`s – apelin in patients with osteoarthritis (OA) and when it is combined with obesity (32 out of all surveyed). Determined a significant increase in this indicator in patients with obesity and OA. A direct correlation between the level of apelin and body mass index ( $r=0,43$ ), apelin and insulin resistance ( $r=0,46$ ) and reverse – with long history on DOA ( $r=-0,61$ ). Patients with OA and normal weight level was increased insignificantly apelin compared with the control. Defining the role of apelin in the body – carries the catabolism of cartilage – this indicator can be used for diagnostic purposes.

**Keywords:** obesity, deforming osteoarthritis, apelin.

## **ОСТЕОАРТРОЗБЕН ЖӘНЕ СЕМІЗДІКПЕН НАУҚАСТАРДАҒЫ МАЙ ТІНДЕРІНІҢ ГОРМОНАЛДЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ**

**Л. М. Пасиешвили, К. И. Терешкин**

Харьков Ұлттық медициналық университеті, Харьков, Украина

Май тіндері адипокиндерінің - апелиннің мәні мен рөлі зерделенді – деформацияланған остеоартрозбен (ДОА) 49 науқаста және оның семіздікпен бірігуі кезіндегі (барлық тексерілгендердің 32). Семіздікпен және ДОА науқастардағы осы көрсеткіштердің нақты өсуі анықталды. Апелинмен және дене салмағы индексі деңгейі арасындағы тура түзету тәуелділігі анықталды ( $r=0,43$ ), апелинмен және инсулиндікрезистенттілік ( $r=0,46$ ) және кері – ДОА бойынша анамнездің ұзақтығымен ( $r=-0,61$ ). ДОА мен науқастарда және қалыпты дене салмағымен апелиннің деңгейі бақылау көрсеткіштерімен салыстырған кезде арту тенденциясы ғана болды. ағзадағы апелиннің рөлін ескере отырып - шеміршек тінінің катаболизмі- осы көрсеткішті диагностикалық мақсатта пайдалануға болады

**Негізгі сөздер:** семіздік, деформацияланған остеоартроз, апелин.

**Библиографическая ссылка:**

Пасиешвили Л. М., Терешкин К. И. Гормональная активность жировой ткани у больных остеоартрозом и ожирением // Наука и Здоровье. 2015. №3. С. 64-69.

Pasiyeshvili L. M., Tereshkin K. I. Hormonally active fat tissue in patients with osteoarthritis and obesity. *Nauka i Zdravooohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 64-69.

Пасиешвили Л. М., Терешкин К. И. Остеоартрозбен және семіздікпен науқастардағы май тіндерінің гормоналды белсенділігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 64-69.

Человечество вступило в XXI век с большими надеждами и чаяниями, которые были подкреплены значительными достижениями в науке и технике. Однако, несмотря на радужные перспективы, с нами в Миллениум шагнули и большие проблемы, одной из которых стала проблема ожирения (ОЖ). Поступь цивилизации принесла модные западные фаст-фуды, которые вытесняют привычную и полезную еду национальных кухонь. Круг замкнулся, полагают исследователи: общество потребления встало на широкую тропу пожирания самого себя. Тучные люди, которые, по оценкам ВОЗ, составляют более 1,5 млрд. лиц, 700 млн. из которых имеют ОЖ, требуют не в пример больше энергии, продуктов питания, других жизненных ресурсов [4].

Барри Попкин, профессор в области питания Центра народонаселения при университете Северной Каролины, обреченно констатирует: «Мы становимся все более толстыми и все менее здоровыми». Ученый с горечью признает, что ОЖ, эпидемию которого он пытался остановить на Северо-Американском континенте, пресечь не удалось – численность пациентов с избыточной массой тела и ОЖ среди американцев превысила 66%. Кроме того «чума XXI века» вышла за границы развитого мира и быстро набирает обороты в Азии и Африке [1].

В странах постсоветского пространства людей с избыточным весом насчитывается от 35% до 50% от общего количества населения. Причем, в отдельных возрастных категориях этот показатель значительно выше [8].

И если еще совсем недавно избыточную массу тела рассматривали как проблему эстетическую, то в настоящее время разговор идет о том, что, ОЖ стало проблемой медицинской и социальной, обусловленной физическими, биохимическими, метаболическими и поведенческими изменениями индивидуума [6].

В составе тела человека различают три компонента: жировую массу, “тощую” массу

(мышцы, кости и т.д.) и воду. У пациента с нормальным индексом массы тела (ИМТ) жировая ткань (ЖТ) составляет 20-25% у мужчин и 25-29% у женщин. Накопление белого жира в теле происходит благодаря разнонаправленным процессам: расщеплению (липолизу) и новообразованию (липосинтезу) жира, которые катализируются несколькими ферментными системами. Среди них особое внимание уделяется липолитической (гидролиз триглицеридов) и гормон-чувствительной липазам – способствуют высвобождению свободных жирных кислот. Эти кислоты, конкурируя с глюкозой, и составляют главный энергетический субстрат, поддерживающий работу мышечной и ЖТ [11].

Состав ЖТ многообразен: в него, кроме жировых клеток (адипоцитов), входит значительное число тучных и нервных клеток, клетки сосудистой стенки, а также макрофаги, которые при ОЖ усиливают инфильтрацию жировой ткани. Жировые клетки – адипоциты, которых в организме взрослого человека около 30 млрд., являются структурным элементом “жирового органа”, отличаются числом и размерами, как у отдельных людей, так и в жировых депо (ягодицах, животе и т.д.). Их количество определяется в основном полом и возрастом индивида [3].

Вырабатываемые в ЖТ гормоны – адипокины, которых в настоящее время известно более 50 (лептин, адипонектин, резистин, апелин, висфатин и др.), и провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6), комплемент С3, ингибитор-1 активатора плазминогена и ряд других, определяют ЖТ активное участие в энергетических, метаболических и иммунных процессах в организме [2].

Адипокины гетерогенны по структуре и выполняемым функциям: обладают паракринным, аутокринным и эндокринным механизмами действия. Разнообразие их функций определяет спектр действия: влияние на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания крови,

иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. Многообразие эффектов адипокинов позволило рассматривать ЖТ в качестве предиктора формирования метаболического синдрома [7]. «Смертельный квартет», составляющий изначально нозологическое объединение метаболического синдрома, в последнее время «пополнился» новыми заболеваниями и состояниями, такими как, гиперурикемия и деформирующий остеоартроз/остеоартрит (ДОА) [5, 10]. Включение ДОА в данный симптомокомплекс было обусловлено доказанными метаболическими расстройствами как в организме в целом, так и в хрящевой ткани (ХТ), в частности. Т.е. повреждение хрящевой и костной ткани у больных ДОА происходит не только в результате нагрузочных и травматических факторов, но и, прежде всего, в результате метаболических расстройств [9].

Такая коморбидность – ОЖ и ДОА – определила направление научного поиска: установление роли гормонов ЖТ в развитии ДОА, возможность ранней диагностики указанных изменений и разработка схем терапии при их сочетанном течении.

**Цель** исследования: определение диагностического и прогностического значения гормона ЖТ – апелина при сочетанном течении ДОА и ОЖ.

#### **Материалы и методы**

Под наблюдение находилось 49 больных с ДОА, среди которых у 32 (основная группа) заболевание развилось на фоне ОЖ I ст. (13 пациентов) или II ст. (19 пациентов). У 17 пациентов группы сравнения регистрировали нормальную массу тела. Среди обследованных больных преобладали женщины – 37 (75,5%). Средний возраст пациентов составил  $33,1 \pm 6,1$  года. Длительность анамнеза по ДОА регистрировалась в диапазоне от 3 до 11 лет (в среднем –  $7,4 \pm 3,3$  года), причем ОЖ в основной группе больных в большинстве случаев (84,4%) предшествовало суставной патологии. Обе группы больных были репрезентативны по полу, возрасту, длительности анамнеза и терапии на предыдущих этапах наблюдения.

Формирование диагноза ДОА проводили с учетом жалоб больных, данных анамнеза и результатов рентгенологического исследования. С целью оценки выраженности болевого

синдрома при ДОА мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) Хаскисона (Huskisson E.S., 1982) и адаптированную бальную шкалу оценки утренней скованности Ликерта (Likert N., 1993). Эти шкалы имеют широкое использование в ревматологии для характеристики больных с ДОА.

Указанные шкалы представляют собой вертикальную или горизонтальную прямую длиной 10 см, причем на первой указано деления от 0 до 10, а на второй – от 0 до 5. Интенсивность болевого синдрома ВАШ больной определяет самостоятельно (субъективный синдром) и наносит соответствующую отметку на шкале. При этом «0» – отсутствие боли, а «10» – ее максимальное проявление.

Шкала Ликерта – дает возможность оценить утреннюю скованность у больных с ДОА преимущественно по тяжести, а не продолжительности, т.к. в отличие от ревматоидного артрита, утренняя скованность не превышает 30 мин и называется стартовой скованностью. Пятибалльная шкала Ликерта соответствует адаптированным шкалам по аналогии со шкалами для оценки боли (Bellami N., 1993).

Степень ОЖ устанавливали при определении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: соотношение массы в килограммах к росту в метрах квадратных. При этом I степень ОЖ включала больных с ИМТ в диапазоне 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 степень – 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, согласно классификации, принятой комитетом ВОЗ (1997).

Уровень апелина в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием набора реактивов “Phoenix”, USA.

Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами аналогичного возраста и пола.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, статистический анализ проводили с использованием Statsoft Statistica 8.0

**Результаты и их обсуждение.** При оценке результатов проведенного клинического исследования было установлено, что во всех случаях регистрации ДОА имели место явления полиартрита с различной локализацией процесса. Так, в основной группе лиц поражение коленных суставов

было отмечено в 9 случаях (28,1%), тазобедренных – у 4 больных (12,5%), коленных и тазобедренных – у 10 (31,3%), коленных и голеностопных – у 4 (12,5%), суставов нижних конечностей и кистей рук – в 5 наблюдениях (15,6%). В группе сравнения (больные с ДОА и нормальной массой тела) распределение больных с учетом вовлечения в процесс суставов практически соответствовало таковому в основной группе. Так, в 5 случаях (29,4%) отмечено изолированное поражение коленных суставов; столько же больных имели поражение коленных и тазобедренных суставов (29,4%); вовлечение в процесс суставов верхних и нижних конечностей отмечено в 17,6% наблюдений. Изолированное поражение тазобедренных суставов или коленных и голеностопных имело равное количество пациентов – по 11,8%.

Оценка интенсивности болевого синдрома, проведенная с использованием шкалы Хаскисона, показала, что в большинстве случаев у больных основной группы диапазон боли находился в пределах от 5 до 7 см (80,8%); в 5 случаях (19,2%) – 8-9 см. В группе сравнения интенсивность боли в диапазоне 3-5 см была зарегистрирована у 76,5% пациентов; 4 больных (23,5%) оценивали болевой суставной синдром интенсивностью в 7 см.

С учетом оценки тяжести утренней скованности (с использованием шкалы Ликерта) было установлено, что выраженная утренняя скованность (4 балла) регистрировалась в 17 случаях (53,1%) у больных основной группы и у 35,3% больных группы сравнения. Умеренная ее интенсивность (3 балла) – у 15 (46,9%) и 6 больных (64,7%) соответственно. Некоторые различия в интенсивности тяжести утренней скованности у больных основной и контрольной групп можно объяснить как субъективной характеристикой данной шкалы, так и возможным дополнительным механическим давлением на сустав, возникающим при ожирении.

Стартовая боль, протяженностью до получаса, наблюдалась у 28 пациентов (87,5%), в 4-х случаях (12,5%) была кратковременной и исчезала в течение 10 минут после подъема с постели.

Проведенное рентгенологическое исследование пораженных суставов

позволило диагностировать II стадию заболевания у 13 больных (40,6%) основной группы и у 9 (52,9%) пациентов группы сравнения. Ее постановка была подтверждена наличием характерной неравномерности сужения суставной щели до 50% площади и единичными остеофитами. III рентгенологическая стадия была выявлена у 12 (37,5%) и 6 (35,3%) больных соответственно. Для нее было характерным более выраженное сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, множественные, но небольшие остеофиты и умеренная деформация эпифизов. IV стадия рентгенологических признаков ДОА характеризовалась исчезновением суставной щели, явлениями остеопороза, наличием кистовидных пробойников и массивными остеофитами. Ее проявления были обнаружены у 7 (21,9%) и 2 больных (11,8%) соответственно с поражением тазобедренных суставов.

При определении содержания гормона ЖТ – аепелина в сыворотке крови пациентов контрольной группы было зарегистрировано его колебание в пределах 314-348 пг/мл, в среднем по группе –  $330,2 \pm 15,9$  пг/мл. У пациентов с ДОА и нормальной массой тела данная величина превышала показатель нормы и составила  $378,7 \pm 19,3$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). В тоже время у больных с коморбидностью ДОА и ОЖ было отмечено достоверное повышение содержания аепелина по сравнению с контролем (до  $427,4 \pm 14,6$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Уровень аепелина коррелировал с ИМТ ( $r = 0,43$ ). Также более выраженные изменения в содержании данного адипокина были выявлены у больных основной группы с инсулинорезистентностью (17 пациентов). Уровень аепелина в крови у них был максимальный ( $452,7 \pm 12,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,46$ ).

Нами не выявлены гендерные особенности содержания аепелина, однако отмечена отрицательная зависимость при сопоставлении с длительностью анамнеза по ДОА ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,61$ ). Также не выявлены изменения в показателях аепелина с учетом стадии заболевания, что может быть связано с относительно небольшими группами больных.

Рядом исследователей установлено, что аепелин стимулирует пролиферацию хондроцитов и значительное повышение уровней мРНК

металлопротеиназ 1, 3, 9 и IL-1 $\beta$ , а также снижение уровня коллагена II. Таким образом, показана катаболическая роль апелина в метаболизме ХТ и доказана возможность рассмотрения его в качестве фактора риска в патогенезе остеоартрита [13, 12].

Следовательно, формирование остеоартроза у лиц молодого возраста происходит не только в результате механической нагрузки на сустав или его травматизации. Наличие метаболических изменений в организме при ОЖ и, в частности, увеличение содержания гормона ЖТ – апелина, а также провоспалительных цитокинов, которые также синтезируются адипоцитами (особенно активно при формировании очага воспаления в околосуставных тканях), можно рассматривать в качестве патогенетических факторов развития и прогрессирования суставной патологии при ДОО. Определенную роль при данном тандеме можно отвести изменениям в углеводном обмене и, в частности, инсулинорезистентности, на фоне которой метаболические нарушения становятся еще более выраженными.

**Выводы.** Развитие и прогрессирование поражения суставов у больных с ДОО и ожирением обусловлено полиморфизмом факторов: механической нагрузкой при избыточной массе тела, травматизацией суставов, метаболическими нарушениями и эндокринными сдвигами.

У больных с деформирующим остеоартрозом, протекающим на фоне ожирения, отмечается повышение уровня адипокина – апелина, одной из функций которого является катаболизм хрящевой ткани.

Дальнейшее прогрессирование патологического процесса в суставах, вероятно, в большей степени обусловлено метаболическими и эндокринными нарушениями, что обуславливает необходимость не только коррекции веса у таких больных, но и контроля за состоянием углеводного обмена.

#### **Литература:**

1. Аматов А. С. Ожирение – эпидемия XXI века // Терапевтический архив 2002. №10. С. 5–7.
2. Анея А., Ел-Атат Ф., МцФарлане С. И., Соверс Й. Р. Гипертония и ожирение // Новейшие достижения в гормональных исследованиях. 2004. №59. С. 169-205.

3. Анохина Г. А., Харченко Н. В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // Современная гастроэнтерология. 2009. №4. С. 4-12.

4. Бессесен Д. Г., Кушнир Р. Избыточный вес и ожирение / Под ред. академика РАМН Н.А. Мухина. М.: Бином. 2004. С. 239.

5. Гаиллард С., Гаиллард Р. Ожирение и метаболизм. 2007. №3. С. 191-205.

6. Излева А. Я., Старостина Е. Г. Ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. М., 2002. 144 с.

7. Кершай Е. Е., Флиер Й. С. Жировая ткань как эндокринный орган // Журнал клинической эндокринологии и метаболизма. 2004. №89. Т. 6. С. 2548-2556.

8. Кляритская И. Л. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение // Крымский терапевтический журнал. 2005. №2. С. 44-51.

9. Лахин Д. И., Васильева Л. В. Остеоартроз и метаболический синдром. Современное видение проблемы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №4. С. 43-48.

10. Метаболический синдром // Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс – информ. 2007. С. 224.

11. Пасиешвили Л. М., Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М. Проблема ожирения в общеврачебной практике // Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины. 2014. №1. С. 37-43.

12. Пенг-феи Ху, Йинг-ли Танг, Вей-пинг Чен, Йиа-пенг Бао, анд Ли-донг Ву Влияние уровня апелина на экспрессию хондроцитов человека // Международная ортопедия. Сентябрь, 2011. №35. Т.9. С.1421–1426.

13. Хие Х., Юан Л. Я., Луо Х. Х., Хуанг Й., Цуи Р. Р., Гуо Л. Й., Жоу Х. Д., Ву Х. П., Лианг Е. И. Апелин – супрессор апоптоза остеобластов человека // Апоптоз. 2007. №12. Т.1. С. 247-254.

#### **References:**

1. Ametov A. S. Ozhirenie – epidemiya XXI veka. [Obesity – an epidemic of the XXI century]. *Terapevticheskii archive* [Therapeutic archives]. 2002, № 10, pp. 5-7.
2. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S. I., Sowers J. R. *Gipertoniya i ozhirenie* [Hypertension and obesity]. *Noveyshie dostizheniya v gormonal'nykh issledovaniyakh*

[Recent Progress in Hormone Research]. 2004, №59, pp. 169-205.

3. Anokhina G. A., Kharchenko N. V. Sovremennye vzglyady na ozhirenie i podkhody k ego lecheniyu. [Modern views on obesity and approaches to its treatment]. *Sovremennaya gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2009, №4, pp. 4-12.

4. Bessesen D. G., Kushnir R. *Izbytochnyy ves i ozhirenie* [Overweight and obesity]. Pod red. akademika RAMN N.A. Mukhina – M: Binom [Ed. academician N.A. Mukhina - M: Binom]. 2004, p. 239.

5. Gaillard S., Gaillard R. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity & Metabolism]. 2007, № 3, pp. 191-205.

6. Ivleva A. Ya., Starostina E. G. *Ozhirenie – problema meditsinskaya, a ne kosmeticheskaya* [Obesity – medical problem, not cosmetic]. M., 2002. 144 p.

7. Kershaw E. E., Flier J. S. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Zhurnal klinicheskoy endokrinologii i metabolizma* [The Journal of clinical endocrinology and metabolism]. 2004, № 89, v. 6, pp. 2548-2556.

8. Klyaritskaya I.L. *Izbytochnyy ves i ozhirenie. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* [Overweight and obesity. Prevention, diagnosis, treatment]. *Krymskii terapevticheskii zhurnal* [Crimean therapeutic Journal]. 2005, №2, pp. 44-51.

9. Lakhin D. I., Vasil'yeva L. V. Osteoartroz i metabolicheskiy sindrom. Sovremennoe videnie problem. [Osteoarthritis and metabolic syndrome. Modern vision problems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2012, №4, pp.43-48.

10. *Metabolicheskiy sindrom* [Metabolic syndrome]. Pod red. G.E. Roytberga. – M.: MEDpress – inform [Ed. G.E. Roytberga. – M.: MEDpress – Inform.]. 2007, 224 p.

11. Pasieshvili L. M., Zheleznyakova N. M., Pasieshvili T. M. Problema ozhireniya v obshchevrachebnoy praktike. [Obesity in General Practice]. *Vostochno-evropeyskii zhurnal vnutrennei i semeinoi meditsiny* [East European Journal of domestic and family medicine]. 2014, №1, pp. 37-43.

12. Peng-fei Hu, Jing-li Tang, Wei-ping Chen, Jia-peng Bao, and Li-dong Wu. Vliyanie urovnya apelina na ekspressiyu khondrotsitov cheloveka [Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients]. *Mezhdunarodnaya ortopediya* [International Orthopaedics]. Sep. 2011, №35, v.9, pp. 1421-1426.

13. Xie H., Yuan L.Q., Luo X.H., Huang J., Cui R.R., Guo L.J., Zhou H.D., Wu X.P., Liao E.Y. Apelin – suppressor apoptoza osteoblastov cheloveka [Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts]. *Apoptosis* [Apoptoz]. 2007, №12, v.1, pp. 247-254.

#### **Контактная информация:**

*Терешкин Константин Игоревич* – аспирант, ассистент кафедры общей практики - семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета.

**Почтовый адрес:** Украина, г. Харьков, ул. Красноармейская, д. 12, кв. 86, индекс 61052.

**E-mail:** doktorr1989@mail.ru

**Телефон:** 063-281-60-10; 050-177-64-64