

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПЕЛИНА В ТЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ*

Пасиешвили Л. М., Терешкин К. И.

*Харьковский национальный медицинский университет
pasotome@mail.ru*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДОА — деформирующий остеоартроз/остеоартрит

ИМТ — индекс массы тела

Малоподвижный образ жизни, который стимулируют все более изощренные технологии, засилье искусственных, жирных, сладких и рафинированных продуктов — прямой путь к ожирению. Т.е. культурная революция, которая сопровождается автоматизацией и механизацией производственных процессов, социальный прогресс и повышение жизненного уровня населения в значительной мере способствуют распространению тучности. Усовершенствование средств передвижения, неуклонный рост числа профессий, сопряженных с гипокинезией, нельзя не рассматривать в качестве факторов, приводящих к энергетическому дисбалансу и способствующих возникновению ожирения [1].

Еще совсем недавно жировую ткань не признавали самостоятельным образованием,

а составляющие ее клетки, как считали, не обладали специфической функцией. Эмбриогенез жировой ткани рассматривали в контексте развития соединительной ткани, что и определяло ее функцию — терморегуляцию и механическую защиту паренхиматозных органов [2]. Лишь в 1926 году было установлено, что жировая ткань является самостоятельным образованием, которое развивается из особого ретикулярного ростка. В последующем было показано, что жировая ткань является высокоактивным эндокринным органом, принимающим активное участие во многих процессах в организме. Эндокринная функция жировой ткани была обеспечена выработкой гормонов/цитокинов — адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, апелин и др.), провоспалительных цитокинов (фактора некро-

*Работа является фрагментом НДР кафедры Общей практики-семейной медицины и внутренних болезней ХНМУ №0113U002270: «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції»

Учреждением, которое финансирует исследования, является МОЗ Украины.

Авторы гарантируют ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при исполнении работы и написании статьи.

Рукопись поступила в редакцию 12.02.2015.

за опухолей-альфа, интерлейкин-1 и -6), комплемента С3, ингибитора-1 активатора плазминогена и ряда других [3].

В настоящее время известно более 50 адипокинов. Они гетерогенны по структуре и выполняемым функциям [4, 5]. Имея паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия, адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. [6]. В то же время развитие ожирения способствует повышению чувствительности к липолитической активности катехоламинов, приводит к избыточной экспрессии жировыми клетками ангиотензиногена, нарушению метаболизма углеводов и липидов (25 % случаев) и развитию гиперинсулинемии, инсулин усиливает симпатическую активацию и способствует задержке натрия [7, 8].

В последнее время значительное внимание исследователей привлекает гормон жировой ткани апелин. Апелин секретируется жировыми клетками в стадии их созревания как пробелок, состоящий из 77 аминокислот [9]. Он расщепляется на несколько активных пептидов — апелин 12, 13, 19, 36. Физиологически активная форма — это апелин 36. Этот адипокин секретируется, кроме жировой ткани, и в других тканях: почках, мозге, сердце [10, 11]. Апелин действует как медиатор кардиоваскулярного контроля, является одним из сильнейших стимуляторов сокращения сердца и принимает участие в обновлении сердечной ткани [12]. Рассматривается его потенциальная роль в контроле секреции гипофизарных гормонов, гомеостаза жидкости и электролитов.

Наивысшая секреция апелина и его уровень в плазме крови наблюдаются в случае ожирения, ассоциированного с гиперинсулинемией. Секреция апелина подавляется при голодании и снова увеличивается при дальнейшем приеме пищи [13]. У больных

с ожирением повышен в крови как уровень инсулина, так и апелина, причем эти параметры четко коррелируют между собой [14].

В этом ракурсе, формирование избыточной массы тела или ожирения можно рассматривать как отрицательный момент при возникновении заболеваний внутренних органов у таких людей. Данное обстоятельство подтверждено появлением «нозологического объединения» — метаболическим синдромом. И хотя данное объединение можно рассматривать как искусственно созданный тандем, входящие в него симптомокомплексы, несомненно, сопровождаются развитием гормонально-метаболических нарушений [15].

Четыре основные критерия метаболического синдрома, которые изначально способствовали появлению данного понятия, в настоящее время значительно расширились. В частности, в него был внесен и деформирующий остеоартроз/остеоартрит (ДОА).

Первоначально появление ДОА связывали только с возрастом больных, травмами суставов, обусловленными как профессиональной деятельностью, так и механическими повреждениями, вызванными повышенной нагрузкой на суставы избыточной массой тела. В настоящее время ДОА рассматривают как заболевание, при котором повреждение хрящевой и костной ткани происходит, прежде всего, в результате метаболических расстройств как в организме в целом, так и в хрящевой ткани в частности.

Такая коморбидность — ожирение и ДОА — определила направление научного поиска: установление роли гормонов жировой ткани в развитии ДОА, ранняя диагностика указанных изменений и разработка схем терапии при их сочетанном течении.

Целью данного исследования стало определение содержания гормона жировой ткани апелина в развитии деформирующего остеоартроза у больных с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 43 больных с ДОА, среди которых у 26 (основная группа) заболевание развилось на фоне ожи-

рения 1 ст. (11 пациентов) или 2 ст. (16 больных). У 17 пациентов группы сравнения регистрировали нормальную массу тела.

Среди больных преобладали женщины — 26 (60,5%). Средний возраст обследованных составил $34,1 \pm 7,2$ лет. Длительность анамнеза по ДОА регистрировалась в диапазоне от 3 до 11 лет (в среднем — $7,1 \pm 3,1$ лет), причем ожирение в основной группе больных в большинстве случаев (88,5%) предшествовало суставной патологии. Обе группы больных были репрезентативны по основным показателям.

При постановке диагноза ДОА оценивали жалобы больных, данные анамнеза, результаты рентгенологического исследования. Выраженность болевого синдрома и утренней скованности оценивали по визуальной аналоговой шкале Хаскисона и балльной шкале оценки боли Ликерта.

Степень ожирения устанавливали при определении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: соотношение веса в килограммах к росту в метрах квадратных. При этом 1 степень ожирения (согласно классификации ВОЗ, 1997 г.) включала больных с ИМТ в диапазоне $30,0 - 34,9$ кг/м², 2 степень — $35,0 - 39,9$ кг/м².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что во всех случаях наблюдения имели место явления полиартрита, однако локализация процесса была различной. Так, в основной группе лиц поражение коленных суставов было отмечено у 7 пациентов (26,9%), тазобедренных — у 3 (11,5%), коленных и тазобедренных — у 8 (30,8%), коленных и голеностопных — у 3 (11,5%), суставов нижних конечностей и кистей рук — у 5 (19,3%). В группе сравнения (больные с ДОА и нормальной массой тела) распределение больных было следующим: в 5 случаях (29,4%) отмечено изолированное поражение коленных суставов; столько же больных имели поражение коленных и тазобедренных суставов (29,4%), поражение суставов верхних и нижних конечностей регистрировали у 17,6% и равное количество больных (по 11,8%) имели изолированное поражение тазобедренных суставов или коленных и голеностопных.

При оценке интенсивности болевого син-

дрома по шкале Хаскисона было установлено, что большинство больных основной группы имели диапазон боли от 5 до 7 см (80,8%); в 5 случаях (19,2%) — от 8 до 9 см. В группе больных с нормальной массой тела — интенсивность боли составила от 3 до 5 см (88,2%) и только у 2 пациентов (11,8%) — 7 см.

Согласно шкале Ликерта сильная боль (4 балла) регистрировалась в 12 случаях (46,2%) и боль умеренной интенсивности (3 балла) — у 14 больных (53,8%).

Стартовая боль, протяженностью до получаса, наблюдалась у 23 пациентов (88,5%), в 3-х случаях (11,5%) — была кратковременной и исчезала в течение 10 минут после подъема с постели.

При проведении рентгенологического исследования II стадия была определена у 14 больных (53,8%). Для нее было характерным неравномерность сужения суставной щели до 50% площади и наличие единичных остеофитов.

III рентгенологическую стадию выявили у 8 пациентов (30,8%), которая проявлялась более выраженным сужением суставной щели, субхордальным остеосклерозом, множественными, но небольшими, остеофитами и умеренной деформацией эпифизов.

IV стадия рентгенологических признаков (4 больных с поражением тазобедренных суставов) характеризовалась исчезновением суставной щели, явлениями остеопороза, наличием кистовидных пробойников и массивными остеофитами.

Определение содержания гормона жировой ткани апелина проведено во всех исследуемых группах. Так, его уровень у здоровых лиц составил $330,2 \pm 15,9$ пг/мл.

У пациентов группы сравнения данная величина достоверно превышала показатель нормы и составила $376,9 \pm 19,7$ пг/мл ($p < 0,05$). В то же время сочетанное течение ДОА и ожирения (основная группа) приводило к более значительному его повышению по сравнению с контролем (до $402,3 \pm 14,9$ пг/мл, $p < 0,05$), не отличаясь, при этом, достоверно от пациентов группы сравнения. Полученные данные свидетельствуют в пользу участия данного адипокина в патогенезе ДОА.

У 14 больных основной группы с явлениями инсулинорезистентности уровень апелина в крови был максимальный ($421,7 \pm 13,7$ пг/мл, $p < 0,05$; $r = 0,42$).

Нами не выявлено гендерных особенностей содержания апелина, однако отмечена отрицательная зависимость при сопоставлении с длительностью анамнеза по ДОА ($p < 0,05$; $r = -0,61$).

Экспериментальными и клиническими работами показано, что апелин стимулирует пролиферацию хондроцитов, повышение уровней мРНК металлопротеиназ 1, 3, 9 и интерлейкина-1 β , а также снижение уровня коллагена II. Т.е., предполагается, что апелин играет катаболическую роль в метаболизме хрящевой ткани и является фактором риска в патогенезе остеоартрита [16, 17].

В таком случае, подтверждается тезис о том, что не только механическая нагрузка при ожирении определяет формирование ДОА, но и определенная роль отводится адипокинам жировой ткани. Активность процесса в дериватах сустава и поражение хрящевой ткани, возникающие в результате метаболических нарушений, коррелируют с активностью гормонов/цитокинов жировой ткани, в частности, апелина.

ВЫВОДЫ

1. У больных с деформирующим остеоартрозом, развившимся на фоне ожирения, отмечается повышение уровня апелина, что свидетельствует о перестройке метаболических процессов с развитием поражения хрящевой ткани.
2. Сочетание ожирения и инсулинорезистентности у больных с деформирующим остеоартрозом сопровождается бо-

лее значимым повышением апелина, что подтверждает важную роль данного адипокина в прогрессировании суставной патологии.

3. Можно предположить, что метаболические и эндокринные нарушения у таких больных обеспечивают формирование и других возможных звеньев патогенеза деформирующего остеоартроза.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Ametov AS. *Ter Arch* 2002; 10:5-7.
2. Kershaw EE, Flier JS. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2548-2556.
3. Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:169-205.
4. Rajala MW, Scherer PE. *Endocrinology* 2003; 144:3765-3773.
5. Trayhurn P, Wood IS. *Brit J Nutr* 2004; 92:347-355.
6. Gaillard S, Gaillard R. *Obesity & Metabolism* 2007; 3:191-205.
7. Myichka VB. *Consilium Provisorum* 2002; 21:3.
8. Jovanovic A, Laganovic M, Dika Z, et al. *Lijec Vjesn* 2006; 128(11-12):393-395.
9. Lee DK, Saldivia VR, Nguen T, et al. *Endocrinology* 2005; 146(1), 231-236.
10. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, et al. *FASEB J* 2006; 20:1528-1530.
11. Kleinz M, Skepperb JN, Davenport AP. *Regulatory Peptides* 2005; 126:233-240.
12. Tereshhenko SN, Masenko VP, Cherkavskaja O V. *Terapevt Arh* 2009; 81(9):68-72.
13. Kotwica T, Kosmala W. *Polski P Cardiol* 2008; 10:55-58.
14. Zhang R, Hu C, Wang CR, et al. *Chin Med J* 2009; 122:1273-1276.
15. Boucher J, Mrsi B, Daviaud D, et al. *Endocrinology* 2005; 146:1764-1771.
16. Xie H, Yuan LQ, Luo XH, et al. *Apoptosis* 2007; 12(1):247-254.
17. Peng-fei Hu, Jing-li Tang, Wei-ping Chen, et al. *Int Orthop* 2011; 35(9):1421-1426.

**ПРОГНОСТИЧНЕ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АПЕЛІНУ В ПЕРЕБІЗІ
ОСТЕОАРТРОЗА У ХВОРИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ**

Пасієшвілі Л. М., Терешкін К. І.

*Харківський національний медичний університет
pasotome@mail.ru*

Вивчено вміст та роль адипокіна жирової тканини апеліну у хворих на деформуючий остеоартроз і при його поєднанні з ожирінням. Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем апеліну та індексом маси тіла і рівнем апеліну та інсулінорезистентністю. Встановлено підвищення рівня апеліну у хворих з деформуючим остеоартрозом на тлі нормальної маси тіла і ожиріння. Поєднання ожиріння, інсулінорезистентності та деформуючого остеоартрозу супроводжується більш значимим зростанням рівня апеліну. Отримані результати дають змогу припустити роль апеліну в перебізі остеоартрозу.

К л ю ч о в і с л о в а: ожиріння, деформуючий остеоартроз, апелін.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПЕЛИНА В ТЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Пасиешвили Л. М., Терешкин К. И.

*Харьковский национальный медицинский университет
pasotome@mail.ru*

Изучено содержание и роль адипокина жировой ткани — апелина — у больных с деформирующим остеоартрозом и при его сочетании с ожирением. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем апелина и индексом массы тела, апелином и инсулинорезистентностью. Установлено увеличение уровня апелина у больных с деформирующим остеоартрозом на фоне нормальной массы тела и ожирения. Сочетание ожирения, инсулинорезистентности и деформирующего остеоартроза сопровождается более значимым повышением уровня апелина. Учитывая полученные результаты, можно предположить определенную роль апелина в патогенезе деформирующего остеоартроза.

К л ю ч е в ы е с л о в а : ожирение, деформирующий остеоартроз, апелин.

PROGNOSTIC AND DIAGNOSTIC VALUE APELIN DURING OSTEOARTRITIS IN PATIENTS WITH OBESITY

L. M. Pasiyeshvili, K. I. Tereshkin

*Kharkiv National Medical University
Department of General Practice, Family Medicine and Internal Diseases Kharkiv, Ukraine
pasotome@mail.ru*

The role of adipose tissue adipokine — the apelin — in patients with arthropathy deformans and with its combination with obesity has been studied. A direct correlation dependency between the apelin level and the body mass index, and between the apelin and insulin resistance has been shown. Statistically significant increase of that index in patients with arthropathy deformans associated with the normal body mass and the obesity has been proven. The combination of the obesity and the arthropathy deformans insulin resistance goes along with the statistically significant increase of the apelin level. Given these results, we can assume a certain role of apelin in the arthropathy deformans pathogenesis.

K e y w o r d s : obesity, deforming osteoarthritis, apelin.