

Остеоартроз и ожирение

Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова;
ekaterinazlepko@gmail.com

Contact: Ekaterina Strebkova;
ekaterinazlepko@gmail.com

Поступила 11.06.14

В обзоре освещены проблемы влияния ожирения на развитие, прогрессирование, тяжесть остеоартроза (ОА), обсуждаются методы лечения ожирения при этом заболевании. Показано, что снижение массы тела у пациентов с ожирением и ОА ведет к уменьшению клинических проявлений. Несмотря на множество проведенных исследований по влиянию немедикаментозной терапии ожирения у больных ОА (диета, физическая активность), результаты остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартроз; ожирение.

Для ссылки: Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542–52.

OSTEOARTHRITIS AND OBESITY Strebkova E.A., Alekseeva L.I.

The review highlights the impact of obesity on the development, progression, and severity of osteoarthritis (OA) and discusses treatments for obesity in this disease. Weight loss in obese patients with OA is shown to lead to a reduction in clinical manifestations. Despite a great deal of performed investigations of the impact of non-drug therapy for obesity (diet, physical activity), their results are contradictory and call for further investigation.

Key words: osteoarthritis; obesity.

For reference: Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):542–52.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>

Остеоартроз (ОА) представляет собой важную социально-медицинскую проблему, значение которой возрастает в связи с повышением его распространенности за счет увеличения продолжительности жизни населения и частоты ожирения [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признали ожирение новой хронической «эпидемией» нашего времени. По последним оценкам ВОЗ, более миллиарда человек в мире имеют избыточную массу тела [2]. Ожирение является одним из важных факторов риска возникновения и прогрессирования ОА [3], поэтому снижение массы тела больных имеет первостепенное значение в лечении ОА [4].

Остеоартроз: эпидемиология и факторы риска

ОА — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [5].

По влиянию на состояние здоровья ОА занимает среди всех заболеваний 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. В западных странах рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства лиц старше 65 лет. В 2002 г. в США ОА страдали 13,2 млн человек, в Европе — 14,5 млн, в Японии — 6,6 млн. В России ОА выявлен у 15 млн человек, причем распространенность этого заболевания за последние годы возросла на 35% [6]. По последним данным ФГБНУ НИИР

им. В.А. Насоновой, распространенность ОА среди населения России составила 13% (13 тыс. больных на 100 тыс. населения), что значительно выше результатов официальной статистики Минздравсоцразвития Российской Федерации от 2008 г., в которой зарегистрировано в 5 раз меньше больных ОА (2720 на 100 тыс. населения) [7, 8].

ОА оказывает существенное влияние на качество жизни. Пациентам с ОА требуется больше времени на повседневную деятельность. Они в значительной степени зависят от помощи семьи и друзей, тратят больше финансовых средств на лечение и обследования, чем население в целом [4].

ОА — одна из главных причин тотального эндопротезирования коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов. В Европе каждые 1,5 мин проводятся оперативные вмешательства по замене пораженного сустава. В США ежегодно производится приблизительно 500 тыс. операций эндопротезирования суставов [9].

ОА рассматривается как мультифакторное заболевание (табл. 1). На его развитие и прогрессирование влияет множество факторов, среди них принято выделять эндогенные (пол, возраст, наследственность) и экзогенные (чрезмерная механическая нагрузка и ожирение) [10, 11].

Ожирение

В большинстве стран Европы ожирением страдает более 20% населения. Эпидемия ожирения в США растет с угрожающей скоростью, зафиксировано 75% увеличение распространенности избыточной массы тела с 1980 г. На основании последних данных,

34 млн взрослых американцев страдают ожирением, и 13 млн из них — клинически выраженным ожирением. В последнее время во всем мире наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков: в развитых странах мира 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением. Избыточная масса тела в детстве — значимый предиктор ожирения во взрослом возрасте: 50% детей, имевших избыточную массу тела в 6 лет, становятся тучными в зрелом возрасте [12]. В США заболеваемость детей ожирением за последние 25 лет выросла в 4 раза, среди детей от 6 до 19 лет 16% имеют избыточную массу тела, а 31% подвержены риску ожирения [4]. Женщины ожирением страдают чаще (9–45%), чем мужчины (7–11%). Избыточную массу тела в индустриально развитых странах, кроме Японии и Китая, имеют около половины населения. По прогнозам, к 2025 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь избыточную массу тела, а более 700 млн — страдать ожирением [2, 13].

Все чаще в мировой медицинской литературе ожирение определяется как национальная проблема. В Кувейте проведено сплошное исследование среди мужчин и женщин старше 50 лет. По данным обследования, 81% респондентов имели избыточную массу тела, и у 46% из них индекс массы тела (ИМТ) был $>30 \text{ кг/м}^2$. Было показано, что в возрасте 50–59 лет риск прогрессирования ожирения выше, чем у людей 70 лет и старше. У женщин риск развития ожирения в 3,6 раза выше, чем у мужчин, причем если ожирение начинает прогрессировать в трудоспособном возрасте, то происходит инвалидизация пациентов молодого возраста [14], снижается общая продолжительность жизни в связи с развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, к которым относятся сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, атеросклероз и связанные с ним заболевания, синдром ночного апноэ, гиперурикемия, репродуктивная дисфункция, желчнокаменная болезнь, ОА, некоторые онкологические заболевания (у жен-

щин — рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез, у мужчин — рак предстательной железы; рак прямой кишки у лиц обоего пола), варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой [15]. В Испании в 2006 г. проведено исследование по изучению влияния избыточной массы тела на риск возникновения инвалидности среди населения. Обследованы пациенты в возрасте 35–79 лет. Избыточная масса тела (ИМТ=25–29 кг/м^2) обнаружена у 45,7% населения. Риск развития ОА составил 60%. Показано, что избыточная масса тела связана с риском для здоровья, который обусловлен развитием различных заболеваний и угрозой инвалидности [16].

Ожирением называется избыточное отложение жира в организме [17].

ИМТ часто используется для оценки массы тела. Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м^2). ИМТ является наиболее удобным показателем для выявления ожирения и избыточной массы тела у населения, поскольку соответствующие пограничные значения ИМТ одинаковы для всех возрастных категорий взрослых людей, как мужчин, так и женщин. Однако ИМТ рассматривают в качестве приблизительного критерия, поскольку он может зависеть, например, от степени развития скелетной мускулатуры [2].

Клиническая классификация значений ИМТ, разработанная Национальным институтом здоровья США и одобренная ВОЗ [17, 18], приведена в табл. 2.

Для оценки ожирения используются и другие антропометрические показатели: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и соотношение ОТ/ОБ. ОТ/ОБ $\geq 1,0$ у мужчин и $>0,85$ у женщин указывает на избыточную массу тела. Однако наиболее информативной является оценка ОТ, который отражает тип ожирения: ОТ у женщин $>80 \text{ см}$ и у мужчин $>94 \text{ см}$ указывает на избыточное количество висцерального жира. При нарастании висцерального ожирения повышается риск развития заболеваний костно-мышечной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа, некоторых форм рака, преждевременной смерти [2].

Ожирение оказывает влияние не только на развитие, но и на прогрессирование заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая ОА, воспалительные заболевания суставов, боли в нижней части спины [19].

Многочисленные работы последовательно продемонстрировали связь ожирения с распространенностью и тяжестью ОА КС [9, 20, 21], ТБС [22–25], суставов кистей [26–29].

Ожирение и риск развития остеоартроза коленных суставов

Проведенные исследования доказывают, что ожирение часто предшествует развитию ОА КС и увеличивает риск прогрессирования рентгенологических изменений в них [30].

По данным метаанализа, проведенного L. Jiang и соавт. [20], увеличение ИМТ на каждые 5 единиц вызывает увеличение риска развития ОА КС на 35%.

Канадскими учеными в большом исследовании в течение 22 лет было установлено, что риск развития ОА КС у лиц с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ был в 7 раз выше, чем при ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ [31]. В Швеции L. Lohmander и соавт. [32], обследовав 27 960 человек, установили, что риск развития ОА

Таблица 1 Факторы риска развития ОА

Эндогенные	Экзогенные
1. Возраст	1. Ожирение
2. Пол	2. Травма
3. Дефекты развития	3. Профессиональная деятельность
4. Наследственная предрасположенность	4. Занятия спортом
5. Мышечная слабость	
6. Минеральная плотность кости	

Таблица 2 Классификация ожирения (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ, кг/м^2	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	$<18,5$	Низкий
Нормальная масса тела	$18,5\text{--}24,9$	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	$25,0\text{--}29,9$	Повышенный
Ожирение I степени	$<30,0\text{--}34,9$	Высокий
Ожирение II степени	$<35,0\text{--}39,9$	Очень высокий
Ожирение III степени	>40	Чрезвычайно высокий

КС у пациентов с ожирением в 8 раз выше, чем при нормальных значениях ИМТ.

F. Cicuttini и соавт. [33] при исследовании женщин-близнецов среднего возраста обнаружили, что ожирение является важным фактором риска развития ОА КС. При росте массы тела на каждый килограмм риск возникновения данного заболевания у больных с ожирением увеличивается на 9–13%.

По результатам 10-летнего исследования в Норвегии у людей с ИМТ > 30 кг/см² заболеваемость ОА КС на 7,3% выше, чем при нормальных значениях этого показателя [26]. В Великобритании D. Coggon и соавт. [34] проведя обследование 525 мужчин и женщин старше 45 лет, выяснили, что при ИМТ > 36 кг/м² риск развития гонартроза в 13,6 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела.

Ожирение и прогрессирование остеоартроза коленных суставов

В большом Роттердамском когортном исследовании M. Reijman и соавт. [11] изучили влияние ожирения на тяжесть ОА КС. Проведя обследование 3585 человек в возрасте старше 55 лет в течение 6 лет, они обнаружили, что ИМТ > 27 кг/м² в значительной степени связан с прогрессированием рентгенологических проявлений гонартроза в виде сужения суставной щели на 1,5 мм и увеличения стадии рентгенологических изменений ОА по Kellgren–Lawrence.

Исследования, проведенные в Великобритании, показывают тесную взаимосвязь между ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и рентгенологическими проявлениями ОА КС [35]. Были изучены рентгенограммы КС 785 пар женщин-близнецов (средний возраст 54,5±7,8 года). Тибеофemorальный ОА рентгенологически оценивался по классификации Kellgren–Lawrence. Обнаружена положительная связь между высоким ИМТ и ОА КС [21].

M. Davis и соавт. [36], обследовав 3905 человек в возрасте от 45 до 74 лет, установили, что ожирение ассоциируется как с двусторонним, так и односторонним ОА КС.

Известно, что варусная деформация КС в 4 раза увеличивает риск развития и прогрессирования ОА в медиальной области тибеофemorального сочленения, а вальгусная деформация в 5 раз увеличивает нагрузку на латеральные отделы КС [37]. L. Sharma и соавт. [38], обследовав 154 пациента с варусной и 115 с вальгусной деформацией, показали, что ИМТ коррелирует с тяжестью повреждения медиальной тибеофemorальной области у пациентов с варусной деформацией ($p=0,0009$).

Ожирение и остеоартроз тазобедренных суставов

Норвежскими исследователями была изучена связь ожирения (ИМТ > 30 кг/м²) с ОА ТБС в общей популяции в течение 10 лет. Данная работа продемонстрировала, что при ожирении частота развития коксартроза на 5,8% выше, чем при нормальной массе тела [26]. Систематический обзор, включавший 12 исследований, продемонстрировал ассоциацию между ожирением и ОА ТБС, причем сильнее эта зависимость проявлялась в работах, где оценивались и рентгенологические проявления, и клинические признаки коксартроза [22]. В США R. Marks и соавт. [23], обследовав мужчин и женщин ($n=1021$)

в возрасте от 23 до 94 лет с IV стадией ОА ТБС обнаружили, что 70% из них страдают ожирением. При этом самый высокий процент больных ожирением и коксартрозом наблюдался в группе среднего трудоспособного возраста (50–59 и 60–69 лет). Отмечено, что высокий ИМТ коррелировал как с односторонним, так и с двусторонним коксартрозом. В Швеции E. Vingard и соавт. [24], проведя обследование 239 мужчин, перенесших артропластику по поводу первичного ОА ТБС, тоже показали положительную взаимосвязь между тяжелым коксартрозом и высоким ИМТ.

Вместе с тем существует ряд работ, в которых не обнаружена связь ожирения с коксартрозом. Это продемонстрировали S. Terper и M. Hochberg [25] при обследовании 2490 пациентов в возрасте 55–74 лет. Такие же результаты получены в Австралии на основании обследования 562 пациентов с коксартрозом [39]. В Роттердамском когортном исследовании авторы не нашли влияния высокого ИМТ на развитие и прогрессирование ОА ТБС [11].

Ожирение и остеоартроз суставов кистей

Результаты работ, в которых оценивалось влияние ожирения на ОА суставов кистей, противоречивы. Ряд исследователей не нашли связи между ними, другие — наоборот, рассматривают ожирение в качестве фактора риска развития и прогрессирования ОА суставов кистей.

В Норвегии в 10-летнем исследовании у пациентов с высоким ИМТ заболеваемость ОА суставов кистей была на 5,6% выше, чем при нормальных его значениях, причем женщины заболевали достоверно чаще, чем мужчины. Показано, что ожирение — это значимый независимый предиктор развития ОА суставов кистей [26]. В США при исследовании 134 женщин 20–89 лет тоже обнаружена положительная корреляция ожирения и развития ОА суставов кистей [27]. В Мичигане при обследовании в течение 23 лет 1276 человек в возрасте от 50 до 74 лет было обнаружено, что ожирение в значительной степени связано как с заболеваемостью ОА суставов кистей, так и с его тяжестью [28]. В систематическом обзоре E. Yusuf и соавт. [29] проанализировали 25 исследований взаимосвязи избыточной массы тела и ОА суставов кистей, среди которых два исследования когортных, три — случай–контроль и 20 — сплошных. В 16 из них обнаружена положительная связь между ожирением и ОА суставов кистей, в 12 — наличие ожирения коррелировало с рентгенологическими и клиническими признаками ОА запястно-пястных суставов. В остальных 9 исследованиях связь либо не выявлялась, либо ассоциация была слабой.

В другом исследовании, которое проводилось в Балтиморе, в течение 23 лет наблюдались более 800 мужчин. В этой группе авторы не обнаружили связи между избыточной массой тела, заболеваемостью и тяжестью ОА суставов кистей [40]. Такие же данные получены при обследовании женщин с ожирением в США. Тяжесть ОА суставов кистей была связана в значительной степени с возрастом, а не с ИМТ [41].

Проблема связи ОА суставов кистей и ожирения остается спорной и требует дальнейшего изучения [29].

Ожирение и эндопротезирование суставов

Ожирение является важным фактором риска эндопротезирования КС. Y. Wang и соавт. [42] в проспективном когортном исследовании, проведенном в Авст-

ралии, с включением 39 023 здоровых лиц обнаружили, что риск первичной артропластики КС при ОА связан с избыточной массой тела и центральным типом ожирения. В работе, проведенной в Великобритании, показано, что, если бы каждый пациент с ожирением или с избыточной массой тела снизил ее на 5 кг, эндопротезирования КС можно было бы избежать в 24% случаев [34].

В исследовании Nurses Health, проведенном в США с участием 568 женщин с первичным ОА ТБС, показано, что высокий ИМТ ($>35 \text{ кг/м}^2$) повышает риск эндопротезирования сустава в 2 раза по сравнению с низким ИМТ ($<22 \text{ кг/м}^2$). Кроме того, высокий ИМТ в возрасте 18 лет повышает риск эндопротезирования ТБС в более старшем возрасте [43].

Ожирение не только повышает риск эндопротезирования, но и влияет на частоту послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных. При эндопротезировании КС или ТБС у 7181 пациента в Финляндии частота перипротезной инфекции в течение первого года после операции составила 4,66% у пациентов с ожирением и 0,37% при нормальном ИМТ [44].

Таким образом, многочисленные данные медицинской литературы подтверждают взаимосвязь ОА и ожирения, свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития и прогрессирования ОА.

Влияние ожирения на клинические проявления остеоартроза

Ожирение способствует усугублению клинических проявлений ОА, в частности усилению боли в КС. Исследования, проведенные в Италии, продемонстрировали взаимосвязь ожирения и интенсивности боли при ОА КС. В данной работе участвовало 2764 врача общей практики, каждый из которых набирал последовательно 10 пациентов с симптоматическим ОА, диагноз соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), а интенсивность боли определялась по визуальной аналоговой шкале. Она была максимальной у пациентов с ОА КС и ожирением. При коксартрозе и ОА суставов кистей в сочетании с ожирением боль была менее выраженной [45]. В работе R. Marks [46] тоже установлено, что у пациентов с ОА КС и ожирением отмечалась большая интенсивность боли, чем у лиц с низким ИМТ ($p < 0,05$).

В Австралии обследовано 250 больных ОА КС в течение 2 лет. В этой группе увеличение массы тела за период наблюдения более чем на 5% сопровождалось повышением всех компонентов индекса WOMAC: боль увеличилась в среднем на 27,1 мм, скованность — на 18,4 мм и функциональная недостаточность — на 99,3 мм [47].

Патогенетические взаимосвязи ожирения и остеоартроза

Взаимосвязь ожирения и ОА рассматривается с нескольких позиций. Во-первых, избыточная масса тела меняет биомеханику сустава, увеличивая механическую нагрузку. Недавно на поверхности хондроцитов обнаружены механорецепторы, чувствительные к давлению и связанные с внеклеточным матриксом сигнальным каскадом. На хондроцитах обнаружено три типа сигнальных рецепторов: активируемые растяжением каналы (stretch-activated channels), $\alpha 5\beta 1$ -интегрин и CD44. Сжатие и растяжение

стимулируют интегрин и активируемые растяжением каналы, приводя к активации сигнального каскада реакций (митоген-активированная протеинкиназа, NF κ B) и продукции вторичных мессенджеров (кальция, трифосфатинозита и циклического аденозинмонофосфата). После активации механорецепторов могут синтезироваться цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП), простагландины или оксид азота. Как показали экспериментальные исследования, при определенных условиях перегрузка может служить триггером ингибиции синтеза компонентов матрикса и хрящевой дегенерации. В свою очередь можно предположить, что ожирение может индуцировать повреждение хряща посредством активации механорецепторов [35].

Влияние ожирения на хрящ

Появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) дало возможность более детально изучать патологию хряща. В Австралии проведено исследование, целью которого было изучить влияние изменения ИМТ на структуру хряща КС за 10-летний период. Наблюдались 142 женщины среднего возраста (от 30 до 49 лет) без клинических признаков ОА. В начале и в конце исследования определялся ИМТ, и в конце проводилась МРТ КС. В начале исследования 62% пациентов имели нормальный ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$), 26% — избыточную массу тела (ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) и 12% страдали ожирением (ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$). Через 10 лет уже 27% пациентов имели ожирение, 27% — избыточную массу тела и только 44% — нормальный ИМТ. Авторами показано, что прогрессирование ожирения у лиц среднего возраста без клинических и рентгенологических признаков ОА приводит к потере объема хряща и развитию дефектов хрящевой ткани, что в свою очередь повышает риск развития более тяжелого течения ОА [48].

М. Labege и соавт. [49] анализировали данные МРТ КС, которая проводилась в начале исследования и через 36 мес у 137 лиц среднего возраста с факторами риска ОА КС, но без рентгенологических и клинических проявлений заболевания. Авторы обнаружили, что ожирение в значительной степени было связано с высокой распространенностью и тяжестью дегенеративных изменений КС и прогрессированием поражения хряща. В начале исследования распространенность и тяжесть изменений хряща коррелировали с ИМТ, при его повышении риск повреждения мениска был увеличен в 4 раза по отношению к лицам с нормальным ИМТ. За 36-месячный период последующего наблюдения число новых случаев поражения хряща и увеличения имеющихся изменений было значительно выше у пациентов с ожирением [49].

Рост числа больных с ожирением повышает интерес к более углубленному изучению биологии жировой ткани во всем мире [50].

Жировая ткань

Жировая ткань — это вид соединительной ткани, которая состоит из разветвленной сети сосудов, коллагеновых волокон, фибробластов и клеток иммунной системы, окруженных липидными клетками, так называемыми адипоцитами [51].

По классификации жировая ткань разделяется на два вида: белая и бурая. Они характеризуются различной анатомической локализацией, структурой и функцией [52]. Белая жировая ткань широко распространена у человека; в частности, она находится в подкожной жировой

вой клетчатке, в сальнике, в жировых отложениях вокруг внутренних органов. Практически весь объем адипоцита белой жировой ткани занимает одна большая жировая капля, при этом ядро оттеснено к периферии. Функции белой жировой ткани разнообразны: во-первых, это депонирование жира и создание теплоизоляционного слоя, а во-вторых — механическая защита. Одним из значимых свойств белой жировой ткани является эндокринная функция. Бурая жировая ткань распространена в значительно меньшей степени. В основном она встречается у новорожденных в области шеи, лопаток, в подмышечных впадинах, за грудиной. Адипоцит бурой жировой ткани имеет ряд особенностей. Он содержит много мелких жировых капель, поэтому его ядро остается в центре клетки, в цитоплазме очень много митохондрий, которые придают характерный бурый цвет. Благодаря обилию митохондрий, жиры, мобилизуемые из жировых капель, расщепляются до конечных продуктов (углерод и вода) в самих бурых адипоцитах, причем основная часть высвобождающейся при этом энергии просто рассеивается в виде теплоты. В этом заключается основная функция бурой жировой ткани — теплопродукция и обогрев тела [53].

Одна из наименее изученных функций жировой ткани — эндокринная. Жировая ткань вырабатывает множество биологически активных веществ [54, 55], среди которых важное место занимают адипокины и адипоцитокины [51]. Известно более 50 адипокинов, в том числе лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др., которые могут секретировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), ингибитор активатора плазминогена 1 и др. [55].

Адипокины

Адипокины представляют собой биологически активные вещества, которые продуцируются белой жировой тканью и обладают плейотропными эффектами, участвуют в широком спектре обменных процессов, включая не только углеводный и липидный обмен, но и модуляцию иммунных и воспалительных реакций [56].

Адипокины способствуют хроническому воспалительному процессу, действуя совместно с другими цитокинами, что в совокупности увеличивает процессы дегенерации в суставе. Адипокины могут посредством синергических связей с ИЛ1 увеличивать катаболические процессы в хряще и повышать синтез провоспалительных медиаторов в тканях сустава [54].

Проводятся исследования по изучению действия адипокинов на ткани сустава. Так, голландские ученые изучали содержание в сыворотке адипонектина, лептина и резистина у 172 пациентов с IV стадией гонартроза, направленных на эндопротезирование КС, и 132 здоровых лиц (группа контроля) без рентгенологических признаков ОА КС. Уровни адипокинов у пациентов с ОА были заметно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Особенно высокие уровни адипонектина и лептина были ассоциированы с женским полом и высоким ИМТ ($p < 0,001$). При гистохимическом исследовании хряща и синовиальной оболочки после эндопротезирования не обнаружено связи сывороточных уровней адипокинов со степенью повреждения хряща, но отмечена слабая положительная корреляция с синовиальным воспалением [57].

Рассмотрим некоторые адипокины и адипоцитокины в отдельности.

Лептин

Лептин — один из основных адипокинов, участвующих в метаболических процессах при ОА [58]. Он является белковым продуктом гена, который был идентифицирован в 1994 г. Лептин в основном производится клетками белой жировой ткани, и его циркуляция напрямую связана с количеством жира в организме. Лептин считается основным регулятором массы тела, подавляя аппетит и стимулируя расход энергии через гипоталамические рецепторы. Продукция лептина в основном регулируется приемом пищи и гормонами, а также медиаторами воспаления, такими как ФНО α , ИЛ1, ИЛ6. Воспалительный процесс усиливает синтез лептина, в то время как голод и ограничение потребления животных жиров снижают его концентрацию [59, 60].

Недавние исследования показали, что лептин способен вызывать синтез ММП, участвующих в повреждении хряща при ОА [61]. Различные ММП, в том числе коллагеназа, стромелизин, желатиназа, мембранные протеиназы и металлоэстеразы, обнаруживают в хряще при ОА в повышенной концентрации по сравнению с нормой, причем степень повышения активности этих ферментов, как правило, коррелирует со степенью повреждения хрящевой ткани [62]. В Великобритании при исследовании культур бычьих хрящей показано, что в хондроцитах лептин индуцирует повышенный синтез ММП, которые способствуют дегенерации хряща и поддержанию воспаления. Экспрессию ММП исследовали с помощью полимеразной цепной реакции, а сигнальные пути активации изучали методом иммуоблоттинга. Было показано, что лептин действует как провоспалительный адипокин на метаболизм хрящевой ткани, модулируя активность ММП [63].

Лептин также влияет на функцию остеобластов при ОА. Изучение субхондральной кости у 64 пациентов с гонартрозом различной степени тяжести после эндопротезирования показало, что в остеобластах при ОА вырабатывается в 5 раз больше лептина по сравнению с группой контроля (16 образцов субхондральных костей, взятых при аутопсиях у погибших без признаков ОА). Повышенная продукция лептина, в свою очередь, вызывает повышение уровня щелочной фосфатазы, остеокальцина, коллагена I типа и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), что способствует нарушению регуляции остеобластов [64].

У больных с ОА КС лептин содержится в большом количестве в синовиальной жидкости и в синовиальной оболочке КС [65].

В 10-летнем исследовании в Мичиганском университете показана взаимосвязь уровня лептина с рентгенологическими признаками ОА у женщин. Авторы установили, что повышение уровня лептина на 5 нг/мл в сыворотке крови ассоциируется с прогрессированием рентгенологических признаков ОА на 38% и повышением риска возникновения ОА КС на 31% [66].

Другие адипокины: адипонектин, резистин, висфатин

Адипонектин оказывает свое воздействие через рецепторы, которые обнаруживаются в основном в скелетной мускулатуре (AdipoR1), а также в печени (AdipoR2) [67].

Адипонектин имеет широкий диапазон действия при заболеваниях с воспалительным компонентом, например

при сердечно-сосудистых заболеваниях, СД 2-го типа, метаболическом синдроме (МС) и ОА [68]. Однако роль адипонектина при ОА остается до конца не ясной. В исследовании, проведенном E. Distel и соавт. [69], обнаружено повышение продукции адипонектина при ОА КС. В то же время в другой работе была показана обратная корреляция между уровнем адипонектина в плазме и синовиальной жидкости и тяжестью заболевания по рентгенологическим признакам [70].

Адипоциты производят лишь небольшую часть резистина. Основным источником циркулирующего резистина являются макрофаги [71]. Сведения о том, что уровни резистина увеличиваются при ожирении, противоречивы. Одни исследования показывают положительную корреляцию [72, 73], другие — не обнаруживают связи между этим адипокином и высоким ИМТ [74].

Имеются данные об увеличении уровня висфатина при ожирении. Основными производителями висфатина являются гранулоциты и моноциты. Показано, что количество висфатина у пациентов с ожирением выше, чем при нормальном ИМТ [75]. Висфатин повышает синтез ИЛ1 β , ММР3 и ММР13 в хондроцитах [76].

Инфрателлярная жировая ткань

Инфрателлярная жировая ткань (ИЖТ) больных ОА содержит не только адипоциты, но и высокие уровни макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов. Она способна производить и выделять большое количество лептина и адипонектина, а также синтезировать воспалительные медиаторы (ФНО α , ИЛ6) в более высоких концентрациях, чем подкожный жир [77]. Кроме того, ИЖТ при ОА очень хорошо иннервируется малыми С-волоками нейронов, содержащими нейровоспалительные медиаторы и вазодилатор — субстанцию Р, которая не только способствует формированию ощущения боли, но и непосредственно действует на различные клетки иммунной системы, эндотелий, провоцируя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ФНО α) [78]. Секретция лептина в ИЖТ достаточна, чтобы вызвать синтез ММР1 и ММР13 в хондроцитах, что способствует поддержанию хронического воспаления [79]. ИЖТ больных ОА синтезирует также большое количество висфатина, который способен индуцировать синтез ММР, опосредующих деструкцию хряща при ОА [77]. В исследованиях M. Rai, L. Sandell [80] тоже показана важная роль ИЖТ как источника адипокинов, цитокинов и хемокинов, которые обладают катаболическими и провоспалительными свойствами.

Таким образом, ожирение представляет собой слабо-выраженный воспалительный процесс, вызывающий системную метаболическую дисфункцию. При ОА с ожирением повышается выработка адипокинов, обладающих провоспалительной активностью, что способствует прогрессированию заболевания.

Остеоартроз и метаболический синдром

По прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), к 2030 г. ожидается, что 20% населения США будет старше 65 лет, и 86% будут иметь избыточную массу тела или ожирение. В связи с этой тенденцией предполагается увеличение распространенности заболеваний, связанных с возрастом и ожирением, таких, например, как ОА и МС [81]. Возрастание частоты ОА в постменопаузальном периоде у женщин свидетельству-

ет в пользу участия метаболических факторов в патогенезе ОА. Существуют данные о том, что такие факторы, как АГ, гиперлипидемия и гипергликемия, ассоциированы как с односторонним, так и с двусторонним ОА у женщин [82].

В настоящее время в литературе встречается понятие «метаболический ОА», который связан как с отдельными компонентами МС, так и с МС в целом [83].

Основным критерием МС является наличие абдоминального ожирения, к дополнительным относятся: артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин, триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы внутрь $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Сочетание основного и двух дополнительных критериев указывает на наличие МС [84].

Возникновение и прогрессирование ОА зависит от количества компонентов МС у пациента. В Японии при исследовании 1690 человек (596 мужчин, 1094 женщин) в течение 3 лет обнаружено, что частота ОА КС значительно возрастает с увеличением компонентов МС, а прогрессирование ОА также зависит от их числа [85].

Гипергликемия и ОА взаимодействуют как на локальном, так и на системном уровне; локальные эффекты окислительного стресса и гликирования конечных продуктов усугубляют поражение хрящевой ткани, а накопление токсичных продуктов гликолиза может способствовать прогрессированию ОА [84]. S. Dahaghin и соавт. [86] исследовали роль СД в развитии ОА суставов кистей у пациентов с избыточной массой тела. Накопление продуктов гликолиза в суставном хряще ведет к нарушению структуры коллагена и появлению признаков старения хряща. Авторы выявили ассоциацию СД с ОА суставов кистей у людей в возрасте 55–62 лет, причем более высокая частота ОА суставов кистей была отмечена в подгруппе пациентов с сочетанием избыточной массы тела, СД и АГ. В большом популяционном исследовании, проведенном в США с участием 76 542 человек старше 18 лет, оценили распространенность заболеваний сустава (в том числе ОА) и СД. Сравнивались группы пациентов с СД (1-го и 2-го типа) — 7489 человек и без СД — 69 073 человека. У больных с СД частота заболеваний сустава составила почти 50%, в группе без СД — 20% [87].

СД 2-го типа утяжеляет деструктивные процессы в тканях КС. В исследовании, проведенном в Ярославле, изучались две группы пациентов: с ОА ($n=224$) и ОА и с СД 2-го типа ($n=162$). Оказалось, что при наличии СД 2-го типа в 2 раза чаще выявляется III стадия ОА ($p=0,001$), в 1,4 раза более выражен остеофитоз в латеральном ($p<0,001$) отделе тибioфemorального сочленения [88].

Сердечно-сосудистые заболевания выявляются более чем у 50% пациентов с ОА. Анализ публикаций в Medline с 1966 по 2004 г. показал, что у 48–65% больных ОА сочетается с АГ, а у пациентов с ОА старше 80 лет, нуждающихся в артропластике КС, она встречается в 65% случаев [89]. В исследовании, проведенное Л.Н. Денисовым и В.А. Насоновой в 2010 г., были включены 298 пациентов с манифестным ОА КС и ТБС. Изучалась взаимосвязь между ожирением и частотой развития других заболеваний, а также

прогрессированием ОА различных локализаций. Выявлено увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и СД по мере увеличения ИМТ. В группе с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) преобладал ОА II–III стадии (у 97%), у 80% пациентов с ИМТ >40 кг/м² установлена III–IV стадия ОА [19].

Таким образом, ОА можно рассматривать как системное заболевание, которое патогенетически связано с ожирением, сердечно-сосудистой патологией и другими метаболическими нарушениями.

Лечение ожирения у больных остеоартрозом

Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза

Лечение ОА, как правило, комплексное, включающее нефармакологические, фармакологические и хирургические методы. Среди нефармакологических методов большое внимание уделяется снижению массы тела при различных формах ОА. Систематический обзор литературы показал значимость методов лечения ожирения при ОА и влияние снижения массы тела на прогрессирование заболевания [90].

Поддержание нормальной массы тела снижает риск возникновения ОА, а снижение ИМТ у пациентов с установленным диагнозом позволяет добиться уменьшения клинических проявлений заболевания [91–93].

В исследовании, проведенном в Дании, показано, что снижение массы тела оказывает благоприятное влияние на боль в КС. В исследовании участвовало 89 пациентов с ОА КС, которые наблюдались в течение года, 89% из них составили женщины (средний возраст 63 года). Пациенты находились на низкокалорийной диете (810 кал/день) в течение первых 8 нед исследования и с 32-й по 36-ю неделю. На фоне снижения массы тела отмечено уменьшение боли в КС по WOMAC на 7 мм [92].

В 4-летнем исследовании, проведенном в США и включавшем 1410 пациентов в возрасте от 45 до 79 лет, продемонстрировано, что снижение массы тела уменьшает боль и улучшает функциональные показатели по WOMAC [93].

Аналогичные данные были получены в Австралии, где было показано, что при снижении массы тела на 5% и более за 2 года уменьшаются клинические проявления ОА КС. Боль по WOMAC уменьшилась на 22,4 мм, скованность — на 15,3 мм, функциональная недостаточность — на 73,2 мм [47].

В другом исследовании показано влияние физических упражнений и диеты на клинические проявления ОА КС у лиц с избыточной массой тела и ожирением в течение 18 мес. Включено 316 пациентов с избыточной массой тела и ожирением в возрасте старше 60 лет, с ИМТ >28 кг/м², с болью в КС, рентгенологическими признаками гонартроза. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа контроля (ведущие здоровый образ жизни, с которыми проводилась просветительная работа по соблюдению диеты и выполнению физических упражнений); группа, соблюдающая диету (проводились консультации диетолога); группа, выполняющая физические упражнения, и группа, в которой пациенты соблюдали диету и выполняли физические упражнения. В группе больных, соблюдавших диету и выполнявших физические упражнения, масса тела снизилась на 5,7%, в группе соблюдающих только диету — на 4,9%. В группе

контроля потеря массы тела составила 1,2%. Таким образом, при соблюдении диеты и выполнении физических упражнений удается достичь снижения массы тела только на 5%. По завершении исследования в группе, соблюдавшей диету и выполнявшей физические упражнения, были получены более благоприятные результаты, чем в группе, пациенты которой находились только на диете (снижение WOMAC на 24 и 18% соответственно). В группе контроля и группе выполнявших только физические упражнения отмечено незначительное снижение WOMAC [94].

В исследовании, проведенном в США, показано, что существует зависимость выраженности клинических проявлений от степени потери массы тела. В работе были проанализированы данные 3-летнего исследования OAI (Osteoarthritis Initiative) и 30 месячного MOST (Multicenter Osteoarthritis) с участием 1410 пациентов с клиническими проявлениями ОА КС. Изменения массы тела были распределены на 5 категорий: 1-я категория (n=82) — снижение массы тела на 10% и более, 2-я категория (n=176) — на 5–9,9%, 3-я категория (n=953) — снижение на 4,9% и менее или увеличение на 4,9%; 4-я категория (n=148) — увеличение массы тела на 5–9,9% и 5-я категория (n=51) — увеличение веса на 10% и более. Показано, что снижение массы тела более чем на 10% достоверно улучшает индекс WOMAC по сравнению с потерей на 5% и менее. У пациентов с увеличением массы тела эти показатели стали хуже, чем были на исходном уровне [95].

Национальный институт здоровья (NIH) опубликовал клинические рекомендации по идентификации, оценке и лечению избыточной массы тела у взрослых. Основной принцип этих рекомендаций заключается в следующем: «Первоначальная цель лечения ожирения должна заключаться в сокращении массы тела на 10% по сравнению с исходной». Хотя данные рекомендации не предназначены конкретно для пациентов с ОА, они, с учетом выявленных закономерностей, должны применяться и у больных ОА с ожирением [95].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что для снижения массы тела больных ОА часто недостаточно только соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, что требует подключения дополнительных методов лечения ожирения.

Помимо соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, существуют другие методы лечения ожирения, включающие медикаментозную терапию и бариатрическую хирургию [95].

Хотя непродолжительного уменьшения массы тела можно добиться с помощью диеты и физической нагрузки, сохранить полученный результат в течение длительного времени не удастся большинству людей [96]. До 75% пациентов, соблюдающих диету (особенно очень низкокалорийную — около 400–800 ккал/сут), набирают большую часть от потерянного в течение 1 года [55, 80].

Добавление медикаментозной терапии к гипокалорийной диете не только облегчает потерю массы тела, но и может предотвращать ее повторное увеличение, которое наблюдается при использовании только гипокалорийной диеты [6, 10].

Назначение фармакотерапии показано тем пациентам с ожирением (ИМТ >30 кг/м²), которые не могут достигнуть или удержать клинически значимую степень

снижения массы тела при использовании диеты и физических нагрузок, включая пациентов с факторами риска развития СД 2-го типа. Медикаментозная терапия показана и пациентам с ИМТ >27 кг/см² и висцеральным типом ожирения при наличии факторов риска или заболеваний, связанных с ожирением. Среди препаратов, зарегистрированных в России в качестве лекарственного средства, для лечения ожирения в указанных группах больных рекомендуется орлистат.

Механизм действия орлистата основан на подавлении активности желудочно-кишечных липаз, что приводит к уменьшению всасывания жира в кишечнике. В сочетании с гипокалорийной диетой орлистат вызывает значимое снижение массы тела [97].

Исследования показали, что орлистат в комбинации с умеренно гипокалорийной диетой значительно уменьшает массу тела и ее повторную прибавку, улучшает течение сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни по сравнению с применением только диетотерапии. Эффективность орлистата при ожирении показана в большом числе рандомизированных и плацебоконтролируемых исследований [98, 99].

В Германии было проведено крупное исследование XXL (Xenical Extra Large Study), в которое было включено 15 549 пациентов с ожирением (средний возраст 48 лет) с различными сопутствующими заболеваниями (около половины пациентов имели два-три, а треть пациентов — три и более коморбидных заболеваний). АГ выявлена у 41%, дислипидемия — у 34% и СД 2-го типа — у 16% пациентов. Большинство больных (15 201 человек) наблюдались в амбулаторных условиях терапевтами, 348 — врачами стационаров. Длительность терапии орлистатом составила в среднем 7,1 мес. Большинство пациентов ранее пытались снизить массу тела, однако менее 10% из них сумели достичь 5% ее уменьшения и сохранить этот результат. В конце исследования среднее снижение массы тела составило 10,7%, ИМТ уменьшился на 3,76 кг/м². В ходе исследования 87% пациентов потеряли более 5%, а 51% — более 10% от исходной массы тела. Наряду со снижением массы тела отмечались и другие благоприятные эффекты орлистата. В первую очередь наблюдалась положительная динамика гемодинамических показателей. Так, снижение систолического и диастолического АД в конце исследования составило в среднем 8,7 и 5,1 мм рт. ст. соответственно. У пациентов с АГ систолическое АД снизилось в среднем на 12,9 мм рт. ст., а диастолическое — на 7,6 мм рт. ст. [100].

В 4-летнем исследовании орлистата у 3304 больных с ожирением (XENDOS) препарат обеспечил снижение

относительного риска прогрессирования СД 2-го типа на 37% по сравнению с плацебо. В отчете Европейской исследовательской группы сообщается о снижении массы тела на 10,2% от исходной и уменьшении числа всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний после 2 лет терапии орлистатом в сочетании с изменением образа жизни [101].

Заключение

Ожирение определяется как хроническое слабосопалительное состояние, которое диктует необходимость длительного лечения, направленного на достижение стабильного уменьшения массы тела, предотвращение или уменьшение выраженности серьезных сопутствующих заболеваний.

Снижение массы тела у больных ОА способствует уменьшению боли и улучшению функционального статуса пациентов, а также оказывает положительное влияние на течение коморбидных заболеваний (СД 2-го типа, АГ и др.).

Попытки снизить массу тела и сохранить ее на более низком уровне с помощью только диеты и физической активности часто разочаровывают. Это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению ожирения, в том числе лекарственной терапии. Для любого лекарственного препарата, который ляжет в основу программы контроля массы тела, крайне важны доказанная эффективность и безопасность. Медикаментозная терапия в конечном итоге должна привести к длительному снижению массы тела, которое значительно уменьшит выраженность сопутствующих ожирению заболеваний, в том числе и ОА, и вместе с тем ей не должен сопутствовать риск тяжелых неблагоприятных реакций.

В терапии ОА у лиц с высоким ИМТ следует использовать как нефармакологические методы снижения массы тела (диета, физические упражнения), так и лекарственные препараты, направленные на ее уменьшение.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Цветкова ЕС. Остеоартроз: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2009;(прил. 2):31–7 [Alekseeva LI, Tsvetkova ES. Osteoarthritis: from past to future. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(Suppl. 2):31–7 (In Russ.)].
2. Аметов АС, Доскина ЕВ. Ожирение и современные методы лечения: Лекция для врачей. Москва: РМАПО; 2011. 3 с. [Ametov AS, Doskina EV. *Ozhirenie i sovremennye metody lecheniya: Lektsiya dlya vrachei* [Obesity and modern methods of treatment: A lecture for physicians]. Moscow: RMAPO; 2011. 3 p.].
3. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 19;14(4):123. doi: 10.1186/ar3894
4. Lementowski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Amer J Orthoped*. 2008;37(3):148.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва; 2010. С. 326 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow; 2010. P. 326].
6. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(7):389–93 [Alekseeva LI. Preparations delayed action in the treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(7):389–93 (In

- Russ.]).
7. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Дисс. ... докт. мед наук. Москва; 2013 [Galushko E.A. *Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticheskikh zabolevaniy: Diss. ... dokt. med nauk* [Medical and social significance of rheumatic diseases: Diss. ... Doctor med. sci.]. Moscow; 2013].
8. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in populations of the adult population of Russia and the United States. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):4–13 (In Russ.)].
9. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2012 Apr;20(2):53–8. doi: 10.1007/s10787-011-0118-0
10. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213:626–34. doi: 10.1002/jcp.21258
11. Reijman M, Pols H, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:158–162. doi: 10.1136/ard.2006.053538
12. Родионова ТИ, Тепаева АИ. Ожирение — глобальная проблема современного общества. Медицинские науки. 21 марта 2013 [Rodionova TI, Tepaeva AI. Obesity — a global problem of modern society. *Meditsinskie nauki*. 21 march 2013]. doi: 10.1155/2013/616193
13. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes*. 2013;2013:616193. doi: 10.1155/2013/616193
14. Badr HE, Shah NM, Shah MA. Obesity among kuwaitis aged 50 years or older: prevalence, correlates and comorbidities. *Gerontologist*. 2012 Aug;53(4):555–66. doi: 10.1093/geront/gns1082012
15. Шутова ВИ, Данилова ЛИ. Ожирение, или синдром избыточной массы тела. Медицинские новости. 2004;(7):41–7 [Shutova VI, Danilova LI. Obesity or overweight syndrome. *Meditsinskie novosti*. 2004;(7):41–7 (In Russ.)].
16. Martin-Ramiro JJ, Alvarez-Martin E, Gil-Prieto R. Disability attributable to excess weight in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2013 Aug 6. pii: S0025-7753(13)00402–8. doi: 10.1016/j.med-cl.2013.05.028
17. Хамнуева ЛЮ, Андреева ЛС, Кошикова ИН. Ожирение. Классификация, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие. Иркутск: ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»; 2007 [Khamnueva LYu, Andreeva LS, Koshikova IN. *Ozhirenie. Klassifikatsiya, etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Uchebnoe posobie* [Obesity. Classification, etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment. Tutorial]. Irkutsk: GOU VPO «Irkutskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet»; 2007].
18. Николаев ДВ, Смирнов АВ, Бобринская ИГ, Руднев СГ. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва: Наука; 2009 [Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. *Bioimpedansnyi analiz sostava tela cheloveka* [Bioimpedance analysis of the composition of the human body]. Moscow: Nauka; 2009].
19. Денисов ЛН, Насонова ВА. Ожирение и остеоартроз. Научно-практическая ревматология. 2010;(3):48–51 [Denisov LN, Nasonova VA. Obesity and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(3):48–51 (In Russ.)].
20. Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
21. Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1024–9. doi: 10.1002/art.10884
22. Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1155–62. doi: 10.1093/rheumatology/41.10.1155
23. Marks R, Allegrante JP. Body mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis. *Arthritis Res*. 2002;4:112–6. doi: 10.1186/ar387
24. Vingard E. Overweight predisposes to coxarthrosis. Body-mass index studied in 239 males with hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 1991;62:106–9. doi: 10.3109/1745367910899233
25. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol*. 1993 May 15;137(10):1081–8.
26. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Oct 2;9:132. doi: 10.1186/1471-2474-9-132
27. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology*. 1999 Mar;10(2):161–6. doi: 10.1097/00001648-199903000-00013
28. Karman WJ, Sowers M, Hotorn BM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 1994 Jan 15;139(2):119–29.
29. Erlangga Y, Nelissen RG, Andreea I, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):761–5. doi: 10.1136/ard.2008.106930
30. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors FREE. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–46. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016
31. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis — a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):308–14. doi: 10.1093/rheumatology/kep388
32. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Roloff J, et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):490–6. doi: 10.1136/ard.2008.089748
33. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol*. 1996;23:1221–6.
34. Coggon D, Reading I, Croft P, et al. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 May;25(5):622–7. doi: 10.1038/sj.ijo.0801585
35. Насонова ВА. Остеоартроз и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи. Профилактическая медицина. 2011;(1):29–37 [Nasonova VA. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationship. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;(1):29–37 (In Russ.)].
36. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20(3 Suppl 1):34–41. doi: 10.1016/0049-0172(90)90045-H
37. Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):188–95. doi: 10.1001/jama.286.2.188
38. Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis Rheum*. 2000;43:568–75. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<568::AID-ANR13>3.0.CO;2-E

39. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: A prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Sep 5.pii: S0049-0172(13)00161-3. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.013
40. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Plato CC, et al. Factors associated with osteoarthritis of the hand in males: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol*. 1991 Nov 15;134(10):1121-7.
41. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr, et al. Obesity and osteoarthritis of the hands in women. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Apr;1(2):129-35. doi: 10.1016/S1063-4584(05)80028-7
42. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, et al. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R31. doi: 10.1186/ar2636
43. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, et al. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med*. 2003;114:93-8. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01447-X
44. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, et al. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Jul 18;94(14):e1011-9. doi: 10.2106/JBJS.J.01935
45. Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, et al. Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):843-9.
46. Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Jul;15(7):1867-74. doi: 10.1038/oby.2007.221
47. Tanamas SK, Wluka AE. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: A longitudinal study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):34-43. doi: 10.1002/acr.21745
48. Brennan SL, Cicuttini FM, Pasco JA, et al. Does an increase in body mass index over 10 years affect knee structure in a population-based cohort study of adult women? *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R139. doi: 10.1186/ar3078
49. Laberge MA, Baum T, Virayavanich W, et al. Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects – data from the Osteoarthritis Initiative. *Skeletal Radiol*. 2012 Jun;41(6):633-41. doi: 10.1007/s00256-011-1259-3
50. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):1-21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012
51. Fantuzzi G, Mazzzone T, editors. Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. New York: Springer-Verlag; 2007.
52. Symonds ME, editor. Adipose Tissue Biology. New York: Springer-Verlag; 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-0965-6
53. Кузнецов СЛ, Мухомбаров НН. Гистология, цитология, эмбриология. Учебник для медицинских вузов. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007 [Kuznetsov SL, Mushkambarov NN. *Gistologiya, tsitologiya, embriologiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov* [Histology, cytology, embryology. Textbook for Medical Schools]. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2007].
54. McNulty AL, Miller MR, O'Connor SK, Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):523-33. doi: 10.3109/03008207.2011.597902
55. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic syndrome, Inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2009 Oct-Dec;34(4):590-8.
56. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(8):275-83. doi: 10.1016/j.tcm.2007.09.005
57. Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, et al. Serum adipokines in osteoarthritis: comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Aug;20(8):846-53. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.002
58. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age-relat Dis*. 2012;2:17470. doi: 10.3402/pba.v2i0.17470
59. Ковалева ОН, Амбросова ТН. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты. Внутренняя медицина. 2009;3(15) [Kovaleva ON, Ambrosova TN. Adipokines: biological, pathophysiological and metabolic effects. *Vnutrennyaya meditsina*. 2009;3(15) (In Russ.)].
60. Ahlma RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382(6588):250-2. doi: 10.1038/382250a0
61. Toussiot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(10):1095-100. doi: 10.2174/092986707780362826
62. Носков СМ. Консервативное лечение остеоартроза. Москва; 2014. С. 32 [Noskov SM. *Konservativnoe lechenie osteoartroza* [Conservative treatment of osteoarthritis]. Moscow; 2014. P. 32].
63. Hui W, Litherland GJ. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:455-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-20037
64. Mutabaruka MS, Aoulad-Aissa M, Delalandre A, et al. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R20. doi: 10.1186/ar2925
65. Presle N, Pottier P, Dumond H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):6905. doi: 10.1016/j.joca.2006.01.009
66. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Mancuso P, et al. Leptin levels are associated with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of mid-life women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):936-44. doi: 10.1002/acr.21922
67. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrin Rev*. 2005;26(3):439-51. doi: 10.1210/er.2005-0005
68. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):35-42. doi: 10.1038/ncpcardio0380
69. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3374-7. doi: 10.1002/art.24881
70. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res*. 2010;41(8):593-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.11.007
71. Choi SH, Hong ES, Lim S. Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Aug 21;4:97. doi: 10.3389/fendo.2013.00097
72. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5452-5. doi: 10.1210/jc.2002-021808
73. Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4503-9. doi: 10.1210/jc.2005-0437
74. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):6098-106. doi: 10.1210/jc.2003-030898

75. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamidephosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54(5):1200–11. doi: 10.1007/s00125-010-2042-z
76. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1399–409. doi: 10.1002/art.23431
77. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):8517. doi: 10.1136/ard.2010.140046
78. Sokolove J, Lepus MC. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(2):77–94. doi: 10.1177/1759720X12467868
79. Hui W, Litherland GJ, Elias MS, et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):45562. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200372
80. Rai MF, Sandell LJ. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2011;21(2):131–42. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v21.i2.30
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in aging – United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 14;52(6):101–4, 106.
82. Kawai M, Devlin MJ, Rosen CJ. Fat targets for skeletal health. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jul;5(7):365–72. doi: 10.1038/nrrheum.2009.102
83. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Dec;8(12):729–37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135
84. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):52–68 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):52–68 (In Russ.)].
85. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217–26. doi:10.1016/j.joca.2012.06.006
86. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra S, Koes B, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:916–20. doi: 10.1136/ard.2005.045724
87. Gregory A, Cheng YI, Imperatore G, et al. Diabetes and Arthritis: Is there a Connection? Prevalence of diagnosed arthritis and arthritis – attributable activity limitation among adults with and without diagnosed diabetes: United States, 2008–2010. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1686–91. doi: 10.2337/dc12-0046
88. Красивина ИГ. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. Международный эндокринологический журнал. 2011;(3):113–23 [Krasivina IG. Features of gonartroz in patients with obesity and diabetes. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;(3):113–23 (In Russ.)].
89. Супрун ЭВ. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения. Рациональная фармакотерапия. 2013;28(3):47–52 [Suprun EV. Comorbidity in osteoarthritis in elderly patients: treatment selection. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2013;28(3):47–52 (In Russ.)].
90. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
91. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1798–803. doi: 10.1136/ard.2010.142018
92. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):139–44. doi: 10.1136/ard.2010.134015
93. Colbert CJ, Almador O, Chmiel JS, et al. Excess body weight and four-year function outcomes: comparison of African Americans and whites in a prospective study of osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):5–14. doi: 10.1002/acr.21811
94. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1263–73. doi: 10.1001/jama.2013.277669
95. Riddleand DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: A cohort study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):15–22. doi 10.1002/acr.21692
96. Harding GT, Hubley-Kozey CL, Dunbar MJ, et al. Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1234–42. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.004
97. Савельева ЛВ. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей. Фарматека. 2007;12:33–8 [Savel'eva LV. The modern concept of treatment of obesity: clinical guidelines for medical practitioners. *Farmateka*. 2007;12:33–8 (In Russ.)].
98. Toplak H, Ziegler O, Keller U, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabet Obesi Metabol*. 2005;7:699–708. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00483
99. Finer N, James WPT, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obesity*. 2000;24:306–13.
100. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):21–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x
101. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155–61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155