

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ОСТЕОАРТРИТА

Ширинский В.С., Калиновская Н.Ю., Филатова К.Ю.,  
Ширинский И.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Обследовано 40 больных женщин с гонартрозом: 19 больных опытной группы, у которых остеоартрит (ОА) сочетался с метаболическим синдромом (МС), 21 больная ОА без МС. Установлено, что метаболический фенотип гонартроза – ОА в сочетании с метаболическим синдромом – отличается от ОА без МС большей выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (65 мм в опытной группе и 47 мм в группе контроля,  $p = 0,001$ ) и других симптомов ОА по шкале исходов остеоартрита Кнее Osteoarthritis Outcome Scale (KOOS) (43,2 баллов в опытной группе и 76,1 балла в группе контроля,  $p = 0,001$ ). Эти основные отличительные характеристики ассоциируются с низким уровнем качества жизни в соответствии с неспецифическим опросником для оценки качества жизни пациента Short Form-36 (SF-36) (30 баллов в опытной группе и 40 баллов в группе контроля) и клинически значимыми признаками депрессии, регистрируемыми с помощью шкалы оценки здоровья пациента Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (12 баллов в опытной группе и 7 баллов в группе контроля). Метаболический тип гонартроза характеризуется лабораторными признаками системного вялотекущего воспаления, о чем свидетельствует увеличение содержания СРБ (11,4 мг/мл в опытной группе и 3,2 мг/мл в группе контроля,  $p = 0,03$ ), IL-6 (2,6 пг/мл в опытной группе и 0,7 пг/мл в группе контроля,  $p = 0,001$ ), IL-18 (196,6 пг/мл в опытной группе и 61,4 пг/мл в группе контроля,  $p = 0,001$ ) в сыворотке ПК, а также повышением содержания антител к Col2 (27,1 нг/мл в опытной группе и 5,5 нг/мл в группе контроля,  $p = 0,01$ ) и дислипидемией – увеличением уровня холестерина ЛПНП (5,5 ммоль/л в опытной группе и 59 ммоль/л в группе контроля,  $p = 0,032$ ) и триглицеридов (2,026 ммоль/л в опытной группе и 1,36 ммоль/л в группе контроля,  $p = 0,02$ ). Заключается, что фенотип ОА в сочетании с МС обусловлен их патогенетическим сходством (синтропия), основу которого составляет вялотекущее воспаление. Этот субтип ОА характеризуется малоизученным патогенезом и требует разработки новых принципов терапии этой коморбидности как единой болезни.

**Ключевые слова:** остеоартрит, метаболический синдром, иммунная система, вялотекущее воспаление, цитокины, липиды, СРБ

### Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, б.  
Тел.: 8 (923) 107-51-00.  
Факс: 8 (383) 228-25-47.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

### Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalesky str., 6.  
Phone: 7 (923) 107-51-00  
Fax: 7 (383) 228-25-47.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

### Образец цитирования:

В.С. Ширинский, Н.Ю. Калиновская, К.Ю. Филатова,  
И.В. Ширинский «Клиническая и иммунологическая  
характеристика метаболического фенотипа  
остеоартрита» // Медицинская иммунология, 2020.  
Т. 22, № 2. С. 327-334.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAI-1881  
© Ширинский В.С. и соавт., 2020

### For citation:

V.S. Shirinsky, N.Yu. Kalinovskaya, K.Yu. Filatova,  
I.V. Shirinsky "Clinical and immunological features of  
metabolic phenotype of osteoarthritis", Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 2,  
pp. 327-334. doi: 10.15789/1563-0625-CAI-1881

DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1881

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF METABOLIC PHENOTYPE OF OSTEOARTHRITIS

Shirinsky V.S., Kalinovskaya N.Yu., Filatova K.Yu., Shirinsky I.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Forty women with gonarthrosis were included in this study. The main group consisted of 19 patients having osteoarthritis (OA) with metabolic syndrome (MS), the control group consisted of 21 patients with OA but without MS. It was found that metabolic phenotype of gonarthrosis, i.e. OA with concomitant MS, was different from OA without MS in terms of pain measured with visual analogue scale (VAS) (65 mm in the main group vs 47 mm in control group,  $p = 0.001$ ) and other OA symptoms in accordance with Knee Osteoarthritis Outcome Scale (KOOS) (43.2 points in the main group vs 76.1 points in the control group,  $p = 0.001$ ). These main distinguishing features were associated with low quality of life measured with non-specific questionnaire Short Form -36 (SF-36) (30 points in the main group and 40 points in the control) and clinically significant signs of depression, detected with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (12 points in the main group and 7 points in the control group). The metabolic phenotype of gonarthrosis was characterized with laboratory features of low-grade systemic inflammation as evidenced by increased CRP (11.4 mg/ml in the main group vs 3.2 mg/ml in the control group,  $p = 0.03$ ), IL-6 (2.6 pg/ml in the main group vs 0.7 pg/ml in the control group,  $p = 0.001$ ), IL-18 (196.6 pg/ml in the main group vs 61.4 pg/ml in the control group,  $p = 0.001$ ) in the peripheral blood serum, as well as increase in antibodies against Col2 (27.1 ng/ml in the main vs 5.5 ng/ml in the control group,  $p = 0.01$ ), and dyslipidaemia – increase in LDL-cholesterol (5.5 mmol/l in the main group vs 5.9 mmol/l in the control group,  $p = 0.032$ ) and triglycerides (2.026 mmol/l in the main group and 1.36 mmol/l in the control group,  $p = 0.02$ ). In conclusion, MS-associated OA phenotype occurs due to pathogenetic similarities between OA and MS (syntropy) based on systemic low grade inflammation. This OA phenotype is not well studied and needs further research to develop new treatments targeting these two comorbid disorders as a single disease.

*Keywords:* osteoarthritis; metabolic syndrome, immune system, low-grade inflammation, cytokines, lipids, CRP

### Введение

Остеоартрит (ОА) относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний суставов. Клинические проявления ОА выявляются у 10-20% населения [2, 3], рентгенологические признаки обнаруживаются значительно чаще, а количество пациентов, имеющих клинические и структурные изменения, существенно увеличивается с возрастом.

По данным эпидемиологических исследований в РФ число пациентов с ОА составляет порядка 15 млн человек [3,7], при этом за период 2010-2014 годов заболеваемость возросла на 12,1%.

Патогенез ОА связывают с комбинацией множества факторов (генетических, эпигенетических, биомеханических, метаболических и др.), которые в итоге приводят к развитию вялотекущего воспаления во всех структурах сустава, вовлечению в процесс клеток иммунной системы, жировой ткани, их медиаторов и формированию разнородных по фенотипу и этиопатогенезу клинических вариантов (субтипов) болезни [1, 6, 13]. Остеоартрит, ассоциированный с метаболическим синдромом (ОАМС), возникает в результате сочетания метаболических нарушений – ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии, артериальной гипертензии [1, 4, 16]. Частота МС в популяции лиц старше 18 лет колеблется от 10 до

30%, в России она варьирует от 20 до 35% [1, 11]. Эпидемиологические исследования подтвердили более высокую частоту метаболического синдрома (МС) при ОА (59 против 23 % без ОА) [24], причем у лиц молодого возраста (43 года) ОА ассоциировался с пятикратным увеличением риска МС. Несколько исследований указали на повышенный риск развития остеоартрита, независимо от локализации, у пациентов с МС [16]. Доказательства частого сочетания МС и ОА постоянно растут, однако механизмы, связывающие эти два заболевания, недостаточно изучены. Предполагается, что ОА и составляющие МС взаимосвязаны одним патофизиологическим процессом – системным низкоуровневым воспалением. Эта гипотеза основана на экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о нарушении системной регуляции дифференцировки, пролиферации, апоптоза, активности клеток не только тканей сустава, но и клеток жировой ткани, иммунной системы, а также избыточной нагрузки на опорные суставы вследствие ожирения [4, 16].

Задачей исследования являлось изучение характеристики клинических проявлений ОА в сочетании с МС и их связи с содержанием некоторых цитокинов, оценивающих выраженность системного воспаления, уровнем липидов в сыворотке периферической крови.

## Материалы и методы

Обследовано 40 больных женщин с гонартрозом: 19 больных опытной группы, у которых ОА сочетался с метаболическим синдромом, 21 больная ОА без МС. Диагноз «ОА коленного сустава» устанавливался согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1986 года, МС соответственно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [5] – наличие у пациента абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин) и двух из следующих пяти критериев: 1) артериальная гипертензия (артериальное давление  $\geq$  140/90 мм рт. ст.); 2) повышение уровня триглицеридов (ТГ)  $\geq$  1,7 ммоль/л; 3) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин; 4) повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л; 5) гипергликемия натощак (уровень сахара в крови  $\geq$  6,1 ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой  $\geq$  7,8, но  $\leq$  11,1 ммоль/л) [11].

Всем больным проводилась рентгенография коленных суставов с последующей оценкой изменений по критериям Келлгрена–Лоуренса, согласно которым в 100% случаев у больных обеих подгрупп зарегистрирована 2–3 рентгенологическая стадия болезни.

Для лечения гипертонической болезни (ГБ) больные опытной группы постоянно принимали гипотензивные препараты в виде моно- или комбинированной терапии. С целью уменьшения выраженности боли больные обеих групп нерегулярно получали простые анальгетики (ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные средства в разных дозировках. Оценка функции суставов и забор крови проводились до приема пациентами лекарственных препаратов.

Измерение выраженности боли и других симптомов ОА, нарушения функции суставов, качества жизни, депрессии проводилось по шкалам KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) [15], WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [25], русскоязычной версии PHQ-9 (Patient Health Questionnaire – шкала депрессии) [9], визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли и здоровья, Short Form-36 (SF-36) [26], CIRS – G [23]. Уровень системного воспаления определяли с помощью оценки содержания IL-6, IL-10, IL-18 (Вектор-Бест, Россия), адипонектина (Abcam, UK), СРБ (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия) в сыворотке периферической крови с помощью стандартных наборов для ИФА, согласно инструкций фирм-производителей. Антитела к коллагену 2 (CoL2) в сыворотке крови оценивали с использованием набора фирмы MyBioSource.com., кон-

центрацию липидов в сыворотке ПК определяли стандартным методом.

Описательная статистика представлена медианой, 25% и 75% межквартильными интервалами. Для выявления различий между сравниваемыми подгруппами использовали U-критерий Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены основные анамнестические и клинические данные обследованных больных. Обращает на себя внимание то, что все больные были пожилого возраста, с «избыточной» массой тела или «ожирением», согласно определениям экспертов ВОЗ. В первой подгруппе больных абсолютное большинство лиц было с ожирением, тогда как во второй подгруппе преобладали больные с избыточным весом. У пациентов опытной подгруппы зарегистрировано статистически значимое увеличение объема талии в сравнении с больными без МС. Продолжительность течения ОА, индекс CIRS-G в обеих подгруппах не отличались.

В таблице 2 представлены результаты оценки некоторых клинических и функциональных показателей состояния больных на момент обследования. Из таблицы следует, что по ряду показателей больные ОАМС статистически значимо отличаются от больных ОА без МС, а по некоторым выявляются сходства. Так, уровень боли по шкале ВАШ у пациентов опытной подгруппы в 1,5 раза больше, чем у больных контрольной подгруппы. В то же время интенсивность боли, оцениваемой по опроснику KOOS, у больных обеих подгрупп была одинаково умеренной. Оценка показателей общего состояния здоровья по шкале ВАШ и по результатам опросника соответствующей субшкалы SF-36 выявила умеренное снижение значений показателей в той и другой подгруппе, различий между подгруппами больных не установлено. Тяжесть симптомов гонартроза (субшкала KOOS симптомы и суммарный показатель WOMAC) у больных первой подгруппы была статистически значимо выше, и это ассоциировано с более высокими значениями уровня депрессии по шкале PHQ-9. Показатель качества жизни по опроснику KOOS у больных опытной подгруппы был в 2 раза ниже, чем у больных контрольной подгруппы. В то же время у пациентов той и другой подгруппы отмечено умеренное снижение показателей уровня физического и психического здоровья, однако различий между подгруппами не выявлено.

В таблице 3 представлены результаты изучения содержания некоторых биомаркеров в сыворотке периферической крови больных ОА. Обращает на себя внимание более чем трехкратное увеличение лабораторных показателей системного воспаления (СРБ, IL-6, IL-18) у больных

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОА И ОА В СОЧЕТАНИИ С МС, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH OA AND OA WITH MS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Parameters	Больные ОА в сочетании с МС Patients with OA and MS (n = 19)	Больные ОА Patients with OA (n = 21)	p
Возраст (годы) Age (years)	65,5 (61,5-70,5)	65 (53-69)	0,245
масса тела (кг) Weight (kg)	90 (85-100)	74,5 (68-79)	0,02
объем талии (см): Waist circumference (cm)	108,5 (104,5-115,0)	86 (77-94)	0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34,5 (32,00-36,65)	28 (23,5-31,1)	0,001
Продолжительность заболевания ОА (годы) Duration of OA (years)	7 (3-10)	6 (3-13)	0,118
Продолжительность заболевания гипертонической болезнью (годы) Duration of hypertension (years)	7 (4-10)	–	
Показатель CIRS-G CIRS-G score	10,5 (8-11)	9 (6-12)	0,234

ОА в сочетании с МС, в сравнении с больными ОА без МС. У больных ОАМС в сыворотке ПК выявлено значительное увеличение содержания специфических антител к коллагену 2 типа, в сравнение с контрольной подгруппой больных.

Таблица 4 содержит данные о содержании различных липидов в сыворотке крови больных ОА.

Из таблицы следует, что в опытной подгруппе больных ОА, в отличие от контрольной, статистически значимо повышены концентрации холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Таким образом, результаты одномоментного исследования свидетельствуют о том, что метаболический фенотип гонартроза – ОА в сочетании с метаболическим синдромом – отличается от ОА без МС в первую очередь большей выраженностью боли и других симптомов ОА. Эти основные отличительные характеристики ассоциируются с низким уровнем качества жизни и клинически значимыми признаками депрессии. Метаболический тип гонартроза характеризуется лабораторными признаками системного вялотекущего воспаления, о чем свидетельствует увеличение содержания СРБ, IL-6, IL-18 в сыворотке ПК, а также повышением содержания антител к Col2 и дислипидемией: увеличением уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Здесь следует сделать некоторое отступление и напомнить, что коморбидные заболевания не есть простое сочетание нескольких болезней. Их фенотип, патогенез представляет собой новое целое с малоизученными эмерджентными свойствами и иными возможностями терапии, на основе сходства патогенеза [6]. Необходимо подчеркнуть, что «возникающие» свойства сложных биологических систем (эмерджентность),

характерные для полипатий, невозможно объяснить только с точки зрения их составляющих (отдельных болезней). Патогенез отдельных и коморбидных заболеваний связан, по мнению Varabási A.L., с изменениями универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном, молекулярном, клеточном уровнях, которые приводят к поражению различных органов-мишеней [14]. Тем не менее, следуя традиционным подходам, рассмотрим вклад МС и его составляющих на тяжесть течения ОА, прогрессию, особенность патогенеза.

Все основные составляющие МС рассматриваются как факторы риска развития ОА, причем тяжесть течения ОА возрастает при их сочетании [1, 4, 6, 28], что показывают результаты и наших исследований. Более высокие значения боли в суставах, функциональной недостаточности и утренней скованности у больных ОАМС выявлены другими авторами [12]. Увеличение числа факторов МС коррелирует с выраженностью боли в коленных суставах (ОШ = 3,7; 95% ДИ 1,5-5,9; p = 0,001) [4]. При гипергликемии (компонент МС) шанс формирования рентгенологических проявлений ОА возрастал в 2 раза, а клинических в 3 раза. Выявлена обратная корреляционная связь ширины суставной щели коленного сустава и прямо пропорциональная связь наличия остеофитов с числом компонентов МС [21].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ОАМС, в отличие от больных ОА, характеризуются признаками умеренной депрессии. Анализу проблем остеоартрита и депрессии посвящен обзор данных литературы Н.И. Коршунова и соавт. [8], к которому

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ОА, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 2. CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH OA, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Parameters	Больные ОА в сочетании с МС Patients with OA and MS (n = 19)	Больные ОА Patients with OA (n = 21)	p
Боль по ВАШ VAS pain	65 (55,5-76,5)	47 (35-50)	0,001
Общее состояние здоровья по ВАШ VAS general health	56 (43,5-72,0)	47 (29-50)	0,124
КООС симптомы KOOS symptoms	43,2 (34-57)	76,1 (67,06-85,10)	0,001
КООС уровень боли KOOS pain	45,9 (40,7-55,6)	49,3 (27-70)	0,233
КООС уровень качества жизни KOOS quality of life	18,7 (12,5-37,5)	43,2 (33,5-54,0)	0,002
WOMAC суммарный индекс WOMAC total	969 (735-1468)	760 (610-1100)	0,225
Качество жизни по SF-36: уровень физического здоровья SF-36: physical health	30 (25-30)	40 (25-60)	0,112
Уровень психического здоровья Mental health	58 (44-68)	64 (47-69)	0,232
Общее состояние здоровья General health	37,5 (32,5-50,0)	46 (37-66)	0,154
PHQ-9 шкала депрессии PHQ-9 depression scale	12 (9-17)	7 (5-11)	0,001

мы отсылаем заинтересованного читателя. Здесь мы ограничимся лишь некоторыми замечаниями.

Проявление депрессии у больных ОА значительно усложняет решение задач диагностики, прогноза, лечения. Депрессия часто является элементом патогенетической связки: «боль – депрессия – нарушения цикла сон – бодрствование», определяя снижение физических и психических возможностей больного и, как следствие, качества жизни. Депрессия извращает восприятие боли и затрудняет прогностическую оценку прогрессирования ОА. Наличие депрессии может повышать риск неудовлетворительных результатов артропластики. В оригинальной работе Li и соавт. [22] подчеркивается, что композиция компонентов МС способствует усилению болей и депрессии, ухудшая функцию коленных суставов. Не случайно, некоторые авторы предлагают выделение определенного фенотипа ОА – «остеоартрит с депрессией», поскольку эта подгруппа пациентов требует особого подхода к немедикаментозной и медикаментозной терапии и обязательного участия в лечении и реабилитации психиатра [8].

Результаты исследования выявили наличие у больных ОАМС дислипидемии. Помимо того, что она является известным биомаркером развития атеросклероза и его грозных последствий, показана ассоциация повышенного содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов

низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови с развитием и прогрессированием ОА [20].

Ключевым звеном патогенеза ГБ – обязательного компонента МС, определяющего поражение органов-мишеней – является ренин-ангиотензин – альдостероновая система (РАСС). Механизмы патогенного действия основного компонента этой системы – ангиотензина II (АТ II) – обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной, провоспалительной и протромбогенной активностью. Активируя комплекс провоспалительных цитокинов, АТ II способствует развитию воспаления ткани, в которой он локально синтезирован, будь то ткань почек, сердца, сосуды сетчатки, эндотелий сосудов, синовиальная оболочка сустава [19].

Хорошо известно, что один из главных компонентов МС – висцеральное ожирение – является ключевым фактором развития и более быстрого прогрессирования ОА [17, 21]. Сама жировая ткань представляет собой самостоятельный секреторный орган, который продуцирует разные биологические активные вещества с различными эффектами [17]. Ожирение играет двойную роль при ОА в зависимости от того, какие суставы поражены – опорные или мелкие. При поражении суставов кистей в патогенезе болезни ведущую роль играют системные процессы и метавоспаление,

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ БИОМАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОА, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)  
TABLE 3. CONCENTRATIONS OF BIOMARKERS IN PERIPHERAL SERA OF PATIENTS WITH OA, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Биомаркер Biomarker	Больные ОА в сочетании с МС Patients with OA and MS (n = 19)	Больные ОА Patients with OA (n = 21)	p
Антитела к коллагену 2 – Col2Ab (нг/мл) Antibodies to collagen 2 – Col2Ab (ng/ml)	27,1 (30,0-61,2)	5,5 (4-6)	0,01
IL-6 (пг/мл) pg/ml	2,6 (1,1-6,4)	0,7 (0,2-1,7)	0,001
IL-10 (пг/мл) pg/ml	0 (0,0-4,4)	1,3 (0,6-3,4)	0,235
IL-18 (пг/мл) pg/ml	196,6 (131,90-267,02)	61,4 (48,1-100,3)	0,001
Адипонектин (нг/мл) Adiponectin (ng/ml)	30,7 (24,3- 53,1)	35,9 (21,4-63,4)	0,282
СРБ (мг/мл) CRP (mg/ml)	11,4 (3,7-13,6)	3,2 (1,8-8,6)	0,03

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОА, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)  
TABLE 4. CONCENTRATIONS OF LIPIDS IN PERIPHERAL SERA OF PATIENTS WITH OA, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Биомаркер Biomarker	Больные ОА в сочетании с МС Patients with OA and MS (n = 19)	Больные ОА Patients with OA (n = 21)	p
Общий холестерин (мМоль/л) Total cholesterol (mMol/l)	5,5 (5,1-6,2)	5,9 (5,8-7,0)	0,112
Холестерин ЛПНП (мМоль/л) LDL-cholesterol (mMol/l)	3,2 (2,7-3,8)	1,3 (0,962 -1,600)	0,032
Холестерин ЛПВП (мМоль/л) HDL-cholesterol (mMol/l)	1,2 (1,0-1,5)	1,4 (1,3-1,7)	0,124
Индекс атерогенности Atherogenic index	3,8 (2,5 - 4,3)	3,0 (2,5-4,0)	0,041
Триглицериды (мМоль/л) Triglycerides (mMol/l)	1,9 (1,3-2,3)	1,3 (1,1-1,5)	0,002

при гонартрозе механическая нагрузка является наиболее важным компонентом, однако системные метавоспалительные процессы также участвуют в прогрессировании ОА коленных суставов [21]. Существует множество доказательств, что компоненты МС (ожирение, гипергликемия, дислипидемия, ГБ, инсулинорезистентность и пр.) участвуют в патогенезе ОА [27, 28] за счет увеличения синтеза различных медиаторов воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-18, провоспалительные адипокины, АПН, некоторые липиды и др.), увеличения окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, формируя особый тип воспаления – низкоуровневое, хроническое, связанное с метаболическими расстройствами и получившее название «метавоспаление» (metaflammation) [18]. Вялотекущий воспалительный процесс и составляющие метаболического синдрома образуют «замкнутый круг», взаимно потенцируя друг друга, охватывая различные органы-мишени: жиро-

вую ткань, ткани суставов, клетки стенки сосудов, почек и др. Видимо, не случайно более высокая смертность пациентов с ОА и метаболическим синдромом от сердечно-сосудистых событий объясняется не только низкой физической активностью больных, но и вялотекущим хроническим воспалением [16].

Все это позволяет предположить, что частое сочетание ОА и МС обусловлено их патогенетическим сходством, основу которого составляет вялотекущее воспаление, а сама полипатия относится к группе синтропий [6, 10], характеризующейся особыми, недостаточно описанными клиническими характеристиками, малоизученным патогенезом и требующей новых подходов к терапии. Напомним, что согласно определению академика Пузырева В.П., «не случайность сочетания обусловлена сходством патогенеза и участием общих («синтропных») генов предраспо-

ложенности к развитию отдельных заболеваний и формированию конкретной синтропии» [10].

Отсюда необходимость обоснования нового холистического (персонифицированного) подхода к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу коморбидной патологии вообще и ОАМС в частности, разработка которого находится в самом начале своего пути. Пока мы еще очень смутно представляем, на какие универсальные принципы должен опираться врач в лечении

коморбидной патологии, чтобы избежать неизбежной полипрагмазии. Один из вариантов подходов, широко обсуждаемый в последние годы, – теория сетевых взаимодействий, сетевая медицина и управление сетями [14]. Единичные примеры ее эффективности и безопасности внушают оптимизм и веру в правильность холистического понимания сути полипатий и, в частности, ОАМС.

## Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеярова Н.Г., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Стребкова Е.А., Короткова Т.А., Раскина Т.А., Зонова Е.В., Оттева Э.Н. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология, 2018 Т. 56, № 2. С. 157-163. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Anikin S.G., Strebkova E.A., Korotkova T.A., Raskina T.A., Zonova E.V., Otteva E.N. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, Vol. 56, no. 2, pp. 157-163. (In Russ.)]
2. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений // Ожирение и метаболизм, 2019. Т. 16, № 2. С. 75-82. [Alekseeva L.I. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and Metabolism*, 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 75-82. (In Russ.)]
3. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010-2014 гг. // Научно-практическая ревматология, 2016. Т. 54, № 3. С. 266-270. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes S.F. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010-2014. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2016, Vol. 54, no. 3, pp. 266-270. (In Russ.)]
4. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита. Современные взгляды на патогенез, механизмы прогрессирования и подходы к лечению [Электронный ресурс] // Украинский ревматологический журнал, 2018. № 71 (1). Режим доступа: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/10652/metabolicheskij-fenotip-osteoartrita-sovremennye-vzglyady-na-patogenez-mexanizmu-progressirovaniya-i-podxody-k-lecheniyu>. [Golovach I.Yu. Metabolic phenotype of osteoarthritis. modern views on pathogenesis, mechanisms of progression and approaches to treatment [Electronic resource]. *Ukrainskiy revmatologicheskij zhurnal = Ukrainian Journal of Rheumatology*, 2018, no. 71 (1). (In Russ.)] Access mode: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/10652/metabolicheskij-fenotip-osteoartrita-sovremennye-vzglyady-na-patogenez-mexanizmu-progressirovaniya-i-podxody-k-lecheniyu>.
5. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. М.: Силицея-Полиграф, 2009. С. 106-143. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: Collection of national clinical recommendations]. Moscow: Silitseya-Poligraf, 2009, pp. 106-143.
6. Казыгашева Е.В., Ширинский В.С., Ширинский И.В. Диабет-ассоциированный остеоартрит – синтропия? // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 4. С. 317-330. [Kazygasheva E.V., Shirinsky I.V. Diabetes-associated osteoarthritis: a syntropy? *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 4, pp. 317-330. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330.
7. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология, 2018. Т. 56, № 1. С. 70-81. [Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, Vol. 56, no. 1, pp. 70-81. (In Russ.)]
8. Коршунов Н.И., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В. Остеоартрит и депрессия // Научно-практическая ревматология, 2018. Т. 56, № 1. С. 93-98. [Korshunov N.I., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V. Osteoarthritis and depression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, Vol. 56, no. 1, pp. 93-98. (In Russ.)]
9. Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г., Курсаков А.А., Выгодин В.А. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей медицинской амбулаторной практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014. Т. 13, № 3. С. 18-24. [Pogosova N.V., Dovzhenko T.V., Babin A.G., Kursakov A.A., Vygodin V.A. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014, Vol. 13, no. 3, pp. 18-24. (In Russ.)]
10. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика, 2008. № 9. С. 3-9. [Puzyrev V.P. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2008, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)]
11. Рудой О.В., Черныш О.В. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему // Военная медицина, 2016. № 1. С. 107-114. [Rudoy O.V., Chernysh O.V. Metabolic syndrome: a modern view on the problem. *Voennaya meditsina = Military Medicine*, 2016, no. 1, pp. 107-114. (In Russ.)]
12. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром // Фарматека, 2015. № 17. С. 15-19. [Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Osteoarthrosis and metabolic syndrome. *Farmateka = Farmateka*, 2015, Vol. 17, pp. 15-19. (In Russ.)]

13. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 39-48. [Shirinsky V.S., Kazygasheva E.V., Shirinsky I.V. Inflammation and immunity: a role of pathogenesis of osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 39-48. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48.
14. Barabási A.L. Network Medicine – from obesity to the “diseasome”. *N. Engl. J. Med.*, 2007, no. 357, pp. 404-407.
15. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.*, 1988, no. 15, pp. 1833-1840.
16. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2017, Vol. 69, no. 1, pp. 9-21.
17. Bliddal H., Leeds A.R., Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev.*, 2014, Vol. 15, no. 7, pp. 578-586.
18. Calay E.S., Hotamisligil G.S. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 3, pp. 265-267.
19. Capellini L.S., Montecucco F., Mach F., Stergiopoulos N., Santos R.A., da Silva R.F. Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging. *Curr. Pharm. Des.*, 2012, Vol. 18, no. 7, pp. 963-970.
20. Farnaghi S., Crawford R., Xiao Y., Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2017, Vol. 20, no. 2, pp. 131-140.
21. Han C.D., Yang I.H., Lee W.S. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health*, 2013, Vol. 13, 603. doi: 10.1186/1471-2458-13-603.
22. Li H., George D.M., Jaarsma R.L., Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann. Transl. Med.*, 2016, Vol. 4, no. 7, 133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48.
23. Miller M.D., Paradis C.F., Honck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.*, 1992, Vol. 41, no. 3, pp. 237-242.
24. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.*, 2009, Vol. 121, no. 6, pp. 9-20.
25. Roos E.M., Roos H.P., Lohmander L.S., Ekdahl C., Beynon B.D. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – development of a self-administered outcome measure. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 1998, no. 28, pp. 88-96.
26. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care*, 1992, Vol. 30, no. 6, pp. 473-483.
27. Yoshimura N., Muraki S., Oka H. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. *J. Rheumatol.*, 2011, Vol. 38, no. 5, pp. 921-930.
28. Yoshimura N., Muraki S., Oka H. 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, Vol. 20, no. 11, pp. 1217-1226.

---

**Авторы:**

**Ширинский В.С.** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Калиновская Н.Ю.** – к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Филатова К.Ю.** – клинический ординатор лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ширинский И.В.** – д.м.н., врач-ревматолог, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

---

**Authors:**

**Shirinsky V.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Kalinovskaya N.Yu.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Filatova K.Yu.**, Clinical Resident, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shirinsky I.V.**, PhD, MD (Medicine), Clinical Rheumatologist, Leading Research Associate, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 31.10.2019  
Принята к печати 20.11.2019

---

Received 31.10.2019  
Accepted 20.11.2019