

**ОСТЕОАРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ – РОЛЬ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ
КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

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

НИИ терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал ФИЦ
Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Российская
федерация

**OSTEOARTHRITIS ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME – A
ROLE OF INCREASED GUT PERMEABILITY AND CHRONIC
INFLAMMATION**

Shirinsky I.V.,
Filatova, E.Yu.,
Shirinsky V.S.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine (NIITPM) –Branch of the
Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk,
Russian Federation

Резюме. Целью исследования являлось изучение клинических проявлений остеоартрита (ОА) в сочетании с МС (ОАМС) и их связи с содержанием некоторых цитокинов, оценивающих выраженность системного воспаления, и уровнем липидов в сыворотке периферической крови. Обследовано 40 больных женщин с гонартрозом: 19 больных опытной группы, у которых ОА сочетался с метаболическим синдромом (МС), 21 больная ОА без МС. Все пациенты были пожилого возраста с избыточной массой тела. В первой подгруппе больных абсолютное большинство лиц было с ожирением, тогда как во второй подгруппе преобладали больные с лишним весом. У пациентов опытной подгруппы зарегистрировано статистически значимое увеличение объема талии в сравнении с больными без МС. Продолжительность течения ОА в обеих подгруппах не отличалась. Установлено, что метаболический фенотип гонартроза – ОА в сочетании с метаболическим синдромом, отличается от больных ОА без МС большей выраженностью боли, снижением уровня повседневной активности, увеличением бремени болезни и других симптомов ОА. Эти основные отличительные характеристики ассоциируются с низким уровнем качества жизни и клинически значимыми признаками депрессии. Метаболический тип гонартроза характеризуется более выраженными лабораторными признаками системного вялотекущего воспаления в сравнении с пациентами без МС, о чем свидетельствует увеличение содержания СРБ в три раза, повышение уровня IL-6, IL-18 в сыворотке ПК. Помимо этого, у больных с метаболическим фенотипом ОА выявлено пятикратное увеличение уровня специфического гуморального иммунного ответа к коллагену второго типа (Col2Ab) и дислипидемия – увеличение содержания холестерина ЛПНП и триглицеридов, при сопоставимом пониженном уровне холестерина ЛПВП. Заключается, что фенотип ОА в сочетании с МС вероятно обусловлен патогенетическим сходством ОА и МС (синтропия), основу которого составляет хроническое вялотекущее воспаление. Изучение патогенеза ОАМС фенотипа, разработка

новых принципов терапии полиморбидности, должны основываться на подходах, ориентированных на пациента.

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартрит, полиморбидность, депрессия, цитокины, липиды, воспаление, липополисахарид, проницаемость кишечника, зонулин

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the clinical manifestations of osteoarthritis (OA) in combination with MS (OAMS) and their relationship with concentration of several circulating proinflammatory cytokines, the level of lipids in peripheral blood serum. Forty women patients with knee OA were examined: 19 patients from the experimental group in whom OA was combined with metabolic syndrome (MS), 21 patients with OA without MetS. All patients were elderly and overweight. In the first subgroup of patients, the absolute majority of people were obese, while in the second subgroup, overweight patients predominated. Patients in the experimental subgroup showed a statistically significant increase in waist circumference compared to patients without MS. The duration of OA did not differ in both subgroups. It has been established that the metabolic phenotype of gonarthrosis - OA in combination with metabolic syndrome - differs from patients with OA without MS in greater severity of pain, a decrease in the level of daily activity, an increase in the burden of the disease and other symptoms of OA. These core characteristics are associated with poor quality of life and clinically significant symptoms of depression. The metabolic type of gonarthrosis is characterized by more pronounced laboratory signs of systemic low-grade inflammation in comparison with patients without MS, as evidenced by a threefold increase in CRP content and an increase in the level of IL-6, IL-18 in PC serum. In addition, in patients with the metabolic phenotype of OA, a fivefold increase in the level of a specific humoral immune response to type 2 collagen (Col2Ab) and dyslipidemia—an increase in the content of LDL cholesterol and triglycerides, with a comparable reduced level of HDL cholesterol—were revealed. It is concluded that the phenotype

of OA in combination with MS is probably due to the pathogenetic similarity of OA and MS (syntropy), which is based on low-grade inflammation. Studying the pathogenesis of the OAMS phenotype and developing new principles for the treatment of multimorbidity should be based on patient-oriented approaches.

Key words: metabolic syndrome, osteoarthritis, multimorbidity, depression, cytokines, lipids, inflammation, lipopolysaccharide, intestinal permeability, zonulin.

1 **Введение.**

2 Остеоартрит (ОА) относится к числу наиболее часто встречающихся
3 заболеваний суставов. Выделяют несколько фенотипов ОА, среди которых
4 наиболее распространен ОА ассоциированный с метаболическим синдромом
5 (ОАМС), характеризующийся высоким уровнем полиморбидности,
6 возникающий в результате метаболических нарушений - абдоминального
7 ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии,
8 гиперурикемии, артериальной гипертензии [1]. Показано, что у людей с
9 метаболическим синдромом (МС) риск развития ОА на 15% выше,
10 висцеральное ожирение было также связано с увеличением риска ОА на 58%,
11 гипергликемия на 13%[8].

12 Предполагается, что ОА и составляющие МС взаимосвязаны одним
13 патофизиологическим процессом – системным низкоуровневым воспалением
14 [7], однако исследования, посвященные этой проблеме единичны. Одной из
15 возможных причин поддержания хронического воспаления является
16 эндотоксинемия, возникающая в результате всасывания в кровотоки
17 липополисахарида (ЛПС), активного компонента клеточной стенки
18 грамотрицательных бактерий, происходящих из микробиоты полости рта и
19 кишечника или из обработанных пищевых продуктов [4]. Транслокация ЛПС
20 из просвета кишечника в кровотоки может происходить через
21 трансцеллюлярные или параклеточные пути [4], которые регулируются
22 содержащим белок зонулин, полученный из энтероцитов [4]. Нами были
23 проведены сравнительные исследования клинических проявлений ОА в
24 сочетании с МС и их связи с содержанием некоторых цитокинов,
25 оценивающих выраженность системного воспаления, уровнем липидов в
26 сыворотке периферической крови, показателями проницаемости кишечника и
27 эндотоксинемии [3, 6]

28 **Материалы и методы**

29 Обследовано 40 больных женщин с гонартрозом: 19 больных опытной
30 группы, у которых ОА сочетался с метаболическим синдромом, 21 больная ОА
31 без МС [3,6]. Оценка функции суставов и забор крови проводились до приема
32 пациентами лекарственных препаратов. Определение выраженности боли и
33 других симптомов ОА, нарушения функции суставов, качества жизни,
34 депрессии проводилась по шкалам KOOS (Knee injury and Osteoarthritis
35 Outcome Score) [5], русскоязычной версии PHQ – 9 (Patient Health Questionnaire
36 — шкала депрессии) [2], визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли и здоровья.
37 Уровень системного воспаления определяли с помощью оценки содержания
38 IL-6, IL-10, IL-18 (Вектор-Бест, Россия), адипонектина (Abcam, UK), СРБ
39 (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия) в сыворотке периферической крови
40 с помощью стандартных наборов для ИФА, согласно инструкций фирм
41 производителей. Антитела к коллагену 2 (CoL2Ab) в сыворотке крови
42 оценивали с использованием набора фирмы MyBioSource. com., содержание
43 зонулина, липополисахарида (ЛПС), растворимого рецептора CD14
44 позитивных клеток (sCD14) в сыворотке крови оценивали с использованием
45 набора для иммуноферментного анализа фирмы Almabion, Russia Federation,
46 концентрацию липидов в сыворотке ПК определяли стандартным методом [3].
47 Описательная статистика представлена медианой, 25% и 75%
48 межквартильными интервалами. Для выявления различий между
49 сравниваемыми подгруппами использовали U критерий Манна – Уитни [3,6].

50 **Результаты.**

51 Установлено, что больные опытной и контрольной групп были
52 пожилого возраста, с «избыточной» массой тела или «ожирением», согласно
53 определениям экспертов ВОЗ. В опытной подгруппе больных абсолютное
54 большинство лиц было с ожирением, тогда как во второй подгруппе
55 преобладали больные с избыточным весом. Выявлено, что по некоторым
56 показателям больные ОАМС статистически значимо отличаются от больных
57 ОА без МС, а по некоторым регистрируется сходство. Так уровень боли по

58 шкале ВАШ у пациентов опытной подгруппы в 1.5 раза больше, чем у больных
59 контрольной подгруппы. В то же время интенсивность боли, оцениваемой по
60 опроснику KOOS, у больных обеих подгрупп была одинаково умеренной.
61 Оценка показателей общего состояния здоровья по шкале ВАШ выявила
62 умеренное снижение значений показателей в той и другой подгруппе,
63 различий между подгруппами больных не установлено. Тяжесть симптомов
64 гонартроза по субшкале KOOS симптомы у больных первой подгруппы была
65 статистически значимо выше и это ассоциировано с более высокими
66 значениями уровня депрессии по опроснику PHQ – 9. Показатель качества
67 жизни по KOOS у больных опытной подгруппы был в 2 раза ниже, чем у
68 больных контрольной подгруппы [3].

69 При исследовании биомаркеров в сыворотке периферической крови
70 больных ОА было установлено более чем трехкратное увеличение
71 лабораторных показателей системного воспаления (СРБ, IL-6, IL-18) у
72 больных ОА в сочетании с МС, в сравнении с больными ОА без МС. У
73 больных ОАМС в сыворотке ПК выявлено значительное увеличение
74 содержания специфических антител к коллагену 2 типа, в сравнение с
75 контрольной подгруппой больных. Помимо этого установлено, что в опытной
76 подгруппе больных ОА, в отличие от контрольной, статистически значимо
77 повышены концентрации холестерина ЛПНП и триглицеридов [3].

78 Выявлено статистически значимое повышения уровня всех биомаркеров
79 в опытной группе больных. Концентрации зонулина, sCD14 и ЛПС
80 положительно коррелировали с индексом массы тела, сильные отрицательные
81 корреляции установлены между содержанием зонулина, sCD14 и
82 показателями боли по KOOS [6]

83 **Заключение.** Результаты поперечного исследования свидетельствует о
84 том, что метаболический фенотип гонартроза отличается от больных ОА без
85 МС в первую очередь большей выраженностью боли и других симптомов ОА.
86 Установленные характеристики ассоциируются с низким уровнем качества

87 жизни и признаками депрессии. Метаболический тип гонартроза
88 характеризуется лабораторными признаками системного вялотекущего
89 воспаления, о чем свидетельствуют увеличение содержания СРБ, IL-6, IL-18 в
90 сыворотке ПК, а также повышением содержания антител к Col2Ab и
91 дислипидемией: увеличением уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов [3].
92 У больных ОАМС, в отличие от больных ОА, установлено статистически
93 значимое повышение в сыворотке ПК показателя проницаемости кишечника
94 зонулина, липополисахарида грамотригативных бактерий и sCD14 [6].

95 Считается, что ОА является болезнью эволюционного несоответствия и
96 в настоящее время встречается гораздо чаще, чем в прошлом. В наших
97 исследованиях показано, что сочетание нескольких болезней несоответствия
98 (остеоартрит, ожирение, гипертоническая болезнь), усиливает бремя ОА и
99 уровень системного низкоуровневого воспаления. Одним из механизмов
100 хронизации воспаления является увеличение концентрации в крови
101 липополисахарида, вследствие дисбиоза кишечника и повышенной его
102 проницаемости. Несомненно, что фенотип ОА в сочетании с МС требует
103 разработки новых подходов к лечению как единой болезни (пациент -
104 ориентированный подход).

105 **Финансирование**

106 Набор материала и анализ полученных результатов осуществлялись за
107 счет средств, направленных на выполнение государственного задания
108 НИИФКИ, тема 0415-2021-0001. Окончательный анализ результатов,
109 подготовка и написание данной статьи проводились за счет средств,
110 направленных на выполнение государственного задания НИИТПМ – филиал
111 ИЦиГ, тема FWNR-2024-0002.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ширинский Иван Валерьевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией изучения мультиморбидности ревматических заболеваний – ответственный за переписку

НИИТПМ – филиал ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1 Тел.:8(913)018-61-16. E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Ivan V. Shirinsky, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Head of the Laboratory for studying multimorbidity of rheumatic diseases

NIITPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS, 630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1, Phone: 8(913)018-61-16. E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Филатова Катерина Юрьевна. - младший научный сотрудник лаборатории изучения мультиморбидности ревматических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН. Новосибирск , Российская федерация

Katerina Y. Filatova - Junior Researcher at the Laboratory for the Study of Multimorbidity of Rheumatic Diseases NIITPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

Ширинский В. С. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения мультиморбидности ревматических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск , Российская федерация

Valery S. Shirinsky PhD, MD (Medicine), Professor, Laboratory for studying multimorbidity of rheumatic diseases NIITPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

ОСТЕОАРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – РОЛЬ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

OSTEOARTHRITIS ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME – A ROLE OF INCREASED GUT PERMEABILITY AND CHRONIC INFLAMMATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Остеоартрит – характеристики

Osteoarthritis – characteristics

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартрит, полиморбидность, депрессия, цитокины, липиды, воспаление, липополисахарид, проницаемость кишечника, зонулин, растворимый рецептор CD14

Key words: metabolic syndrome, osteoarthritis, multimorbidity, depression, cytokines, lipids, inflammation, lipopolysaccharide, intestinal permeability, zonulin, soluble CD14 receptor

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 4

Количество таблиц – 0

Количество рисунков – 0

Дата поступления: 02.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Источник	Источник	URL
1.	Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений // Ожирение и метаболизм, 2019. Т.16, № 2. С.75- 82.	Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. Obesity and metabolism. 2019;16(2):75-82.	https://doi.org/10.14341/omet10274
2.	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 амбулаторной практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014. Т.13, №3. С. 8-24.	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. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(3):18-24. (In Russ.)	https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-18-24

3.	<p>Ширинский В.С.,Калиновская Н.Ю, ФилатоваК.Ю., Ширинский И.В. «Клиническая и иммунологическая характеристика метаболического фенотипа остеоартрита»//Медицинская иммунология,2020. Т.22,№2.С.327-334.</p>	<p>Shirinsky V.S., Kalinovskaya N.Yu., Filatova K.Yu., Shirinsky I.V. Clinical and immunological features of metabolic phenotype of osteoarthritis, <i>Medical Immunology (Russia)/Meditinskaya Immunologiya</i>, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 327-334.</p>	<p>doi: 10.15789/1563-0625-CAI-1881</p>
4.		<p>Jialal I, Rajamani U. Endotoxemia of metabolic syndrome: a pivotal mediator of meta-inflammation. <i>Metab. Syndr. Relat. Disord.</i>, 2014, Vol.12, no.9, pp. 454-6.</p>	<p>doi: 10.1089/met.2014.1504.</p>
5.		<p>Roos E. M.,Roos H. P., Lohmander L. S., Ekdahl C., Beynonn B.D. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – development of a self-administered outcome</p>	<p>https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-18-24</p>

		measure. <i>J. Orthop. Sports Phys. Ther.</i> , 1998, no. 28, pp. 88-96	
6.		Shirinsky I, Kalinovskaya N, Filatova K, Shirinsky V. Serum markers of gut permeability and endotoxemia in patients with osteoarthritis of the knee associated with metabolic syndrome. <i>Int. J. Rheum. Dis.</i> 2023, Vol.26, no.11, pp. 2344-2346.	doi: 10.1111/1756-185X.14794.
7.		Tan Q., Jiang A., Li W., Song C., Leng H. Metabolic syndrome and osteoarthritis: Possible mechanisms and management strategies <i>Medicine in Novel Technology and Devices</i> , 2021, Vol.9, pp. 100052	https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100052
8.		Zhang, S., Wang, D., Zhao, J.	https://doi.org/10.1186/s12889-024-17682-z

		Metabolic syndrome increases osteoarthritis risk: findings from the UK Biobank prospective cohort study. <i>BMC</i> 2024, Vol.24, pp.233. https://doi.org/10.1186/s12889-024-17682-z	
--	--	---	--