

Е.С. Симакова, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова,
Ю.В. Полякова, В.И. Кравцов, А.Б. Зборовский

Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград

Резюме. Представлены данные о клинико-патогенетическом значении уровня окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним при остеоартрозе. Окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним определялись иммуноферментным методом до и после лечения. Состояние суставов оценивалось по индексам *Western Ontario and McMaster Universities arthritis index*, *Lequesne* при гон- и коксартрозе, при остеоартрозе кистей – по индексу Драйзера. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного оценивались по Визуальной аналоговой шкале. Повышенный уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в сыворотке крови 130 больных остеоартрозом выявлен у 60 и 29% пациентов соответственно. Повышение их концентраций ассоциировалось с более тяжелой формой остеоартроза. По-видимому, это связано с повреждением биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околоуставных тканей и хряща. Известно, что при увеличении содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс. Окисленные липопротеины низкой плотности обладают иммуногенными свойствами, что может приводить к формированию комплексов антител с липопротеинами, запускающими механизмы аутоиммунного воспаления. Показано, что для больных, имеющих высокие уровни окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним, характерны формы заболевания с выраженными рентгенологическими и функциональными изменениями суставов. Можно предположить, что окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним играют важную роль в патогенезе остеоартроза.

Ключевые слова: окисленные липопротеины низкой плотности, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, апоптоз, хондроциты, индекс Драйзера, остеоартроз, гонартроз, коксартроз.

Введение. Патология костно-суставной системы ложится тяжелым медико-социальным бременем на современное общество. Наибольшее значение за счет широкой распространенности в популяции получил остеоартроз (ОА). Причины развития этого заболевания многообразны, при этом выделяют факторы, имеющие наибольшее значение в его патогенезе и прогрессировании [2, 7, 9, 17]. В настоящее время некоторые исследователи [8, 13] рассматривают ОА, как системную метаболическую болезнь, являющуюся частью метаболического синдрома. Метаболический синдром представляет собой комплекс многих сцепленных на биохимическом и физиологическом уровне факторов, которые обуславливают суммарный риск многих заболеваний, прежде всего таких, как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ОА [1]. Чрезвычайно трудно найти единственную перво-причину в патогенезе метаболического синдрома, поскольку все его причины тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены.

Одну из ключевых ролей в прогрессировании метаболического синдрома и развитии клинических его проявлений играют окисленные липопротеины низкой плотности (оЛПНП). Перекисная модификация ЛПНП сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образоваться

антитела к оЛПНП (анти-оЛПНП). Образовавшиеся анти-оЛПНП являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. Т. Nakagawa, Т. Yasuda, Н. Hoshikawa [16] показали, что анти-оЛПНП могут использоваться в качестве теста, отражающего окислительные процессы, происходящие *in vivo*. В последние годы появилось много работ [1, 7, 13] о влиянии оЛПНП на патогенез различных заболеваний, таких как атеросклероз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром. Показано, что оЛПНП могут активировать Т-клетки, что приводит к выработке цитокинов. Последние могут контролировать активность макрофагов, секрецию металлопротеиназ, модулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, образование окиси азота, апоптоз и индуцируют активацию эндотелия. Высокие концентрации уровня оЛПНП и анти-оЛПНП были выявлены и при ОА. Эксперименты на культуре суставных хондроцитов крыс [16] показали, что оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов. В литературе [2, 10, 14] имеются данные о том, что оЛПНП в сыворотке крови, могут откладываться в синовиальном выпоте и в синовиальной оболочке и губительно действовать на метаболизм хондроцитов.

Цель исследования. Изучить клинико-патогенетическое значение уровня окисленных липопротеинов

теинов низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных с остеоартрозом.

Материалы и методы. Обследовано 175 человек, из которых 130 больных ОА и 45 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Наличие ОА устанавливалось в соответствии с критериями Института ревматологии РАМН и клинической классификацией В.А. Насоновой, М.Г. Астапенко [6]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в Институте ревматологии РАМН [7]. В исследование включались пациенты, давшие добровольное письменное информированное согласие на участие.

Больные ОА были в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 78 (60%) – женщин и 52 (40%) – мужчин. Средний возраст женщин с ОА составил 49,26±3,89 лет, мужчин – 51,31±4,03 и был сопоставим с лицами контрольной группы. Контрольная группа состояла из 25 женщин и 20 мужчин, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни и без клинических проявлений ОА. Анти-оЛПНП и оЛПНП определялись иммуноферментным методом до и после лечения. Для оценки состояния суставов при ОА использовались индексы Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), Lequesne [6, 15]. Функциональные индексы Lequesne для гонартроза и коксартроза оценивались отдельно. Для оценки функционального состояния суставов кистей использовался индекс Драйзера [4]. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [4]. Индексы оценивались по опросникам с градацией ответов по балльной системе, результаты учитывались по сумме показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Statgraphics 3.0», «Statistica 6.0 for Windows», непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена [3, 5].

Результаты их и обсуждение. Средний уровень оЛПНП в сыворотке крови здоровых людей составил 114,3±4,2 нг/мл, анти-оЛПНП – 324±14 мЕд/мл. Уровень нормальных показателей, определяемый

как M±2σ, составил от 60 до 168 нг/мл – для оЛПНП, и от 244 до 404 мЕд/мл – для анти-оЛПНП. Частота выявления оЛПНП у здоровых лиц составила 4,4% (2 человека), анти-оЛПНП – 2,2% (1 человек).

Повышенный уровень оЛПНП в сыворотке крови больных ОА был обнаружен у 78 (60%), анти-оЛПНП – у 38 (29%) пациентов, что было статистически значимо чаще, чем у здоровых лиц (p<0,001). Средний уровень оЛПНП у больных ОА составил 252,2±3,4, анти-оЛПНП – 484,5±12,5 мЕд/мл, что статистически значимо превышало показатели здоровых лиц (p=0,0014 и p<0,001 соответственно). Были изучены исходные уровни оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от возраста и пола. Обнаружено достоверное (p<0,01) повышение уровня оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА старше 50 лет. Средний уровень оЛПНП в сыворотке крови у мужчин составил 257,6±3,7 нг/мл, у женщин – 251,6±3,8 нг/мл. Средний уровень анти-оЛПНП в сыворотке крови у мужчин составил 472,8±13,7 мЕд/мл, у женщин – 489,8±13,8 мЕд/мл (t=0,83; p>0,05), таблица 1. Таким образом, уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови больных ОА не зависит от пола пациентов. Наиболее высокий уровень оЛПНП и анти-оЛПНП обнаружен у больных ОА старших возрастных групп (от 50 до 77 лет).

Вероятнее всего, повышение оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови при ОА происходит за счет усиления окислительных реакций. Согласно свободно-радикальной теории Хармана [10], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперекисями и оЛПНП биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околосуставных тканей и хряща. С возрастом в организме нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс. Показателями этого принято считать увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и оЛПНП. Уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания представлен в таблице 2.

Таблица 1

Уровень оЛПНП и антител к ним в сыворотке крови больных ОА в зависимости от возраста и пола

Показатель	Абс. (%)	Уровень оЛПНП, нг/мл	Различия с донорами по уровню оЛПНП	Уровень анти-оЛПНП, Ед/мл	Различия с донорами по уровню анти-оЛПНП
Возраст, лет					
30–40	6 (4,6)	230,9±3,4	t=18,52, p<0,001	270,9±13,6	t=1,38, p>0,05
41–50	38 (29,2)	246,8±4,5	t=16,46, p<0,001	296,8±14,5	t=1,34, p>0,05
51–60	41 (31,5)	257,9±3,7	t=21,23, p<0,001	469,9±13,7	t=7,42, p<0,001
61–70	30 (23,2)	267,6±4,8	t=17,96, p<0,001	637,6±14,8	t=14,94, p<0,001
Старше 71	15 (11,5)	279,4±4,3	t=21,38, p<0,001	579,4±14,3	t=9,93, p<0,001
Мужчины	52 (40)	257,6±3,7	t=21,19, p<0,001	472,8±13,7	t=7,56, p<0,001
Женщины	78 (60)	251,6±3,8	t=19,84, p<0,001	489,8±13,8	t=7,87, p<0,001

Установлено, что уровень оЛПНП у больных ОА достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых лиц во всех группах, кроме ОА с рентгенологической стадией I. У больных с высоким уровнем анти-оЛПНП в сыворотке крови статистически значимо чаще преобладал полиостеоартроз, с узелковой и безузелковой формой заболевания, быстро прогрессирующим течением, вторичным синовитом, с продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III и IV, с III классом функциональной недостаточности суставов.

Некоторые авторы [2, 9, 13] высказывают мнение о том, что нарушения липидного обмена тесно связаны с субклиническим воспалением жировой ткани, а повышение уровня липопротеинов низкой плотности сопровождается повышением уровня С-реактивного белка. Кроме того, в последнее время высказывается предположение, что с увеличением длительности заболевания нарастает спонтанное и ферментативное окисление липидов и основным фактором, обуславливающим развитие возрастного окислительного стресса, является

изменение метаболизма жирных кислот и липидов, в результате чего образуются липоперекиси и оЛПНП, которые являются относительно устойчивыми образованиями и могут мигрировать по организму, достигая клеток-мишеней. Одними из таких клеток-мишеней становятся хондроциты. Окисление ЛПНП приводит к изменению их структуры. Вследствие этого оЛПНП распознаются не классическими рецепторами к ЛПНП, а рецепторами макрофагов. Все это приводит к поглощению оЛПНП макрофагами, которые впоследствии преобразуются в пенистые клетки. Расщепление оЛПНП в пенистых клетках является неполным, что ведет к их накоплению в клетках. Окисленные ЛПНП токсичны по отношению к эндотелиоцитам, они отрицательно влияют на их структуру и функцию. Дисфункция эндотелия, вызванная оЛПНП, способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов и их миграции через эндотелий. Окисленные ЛПНП стимулируют образование хемоаттрактантов, которые повышают интенсивность их транспорта в клетки-мишени. Окисленные ЛПНП

Таблица 2

Зависимость уровня оЛПНП и анти-оЛПНП от клинических проявлений ОА, $M \pm m$

Клиническое проявление	Число больных	Уровень анти-оЛПНП	Различия с донорами по уровню анти-оЛПНП, p	Уровень оЛПНП	Различия с донорами по уровню оЛПНП, p
Моноолигоартроз	46	350,2±13,1	>0,05	268,2±3,1	<0,001
Полиостеоартроз	84	528,6±13,9	<0,001	235,2±3,9	<0,001
Форма ОА:					
узелковая	41	468,8±23,7	<0,001	253,8±3,7	<0,001
безузелковая	89	488,5±23,4	<0,001	250,5±3,4	<0,001
Течение ОА:					
медленнопрогр.	104	324,2±24,4	>0,05	224,2±4,4	<0,001
быстро прогрес.	26	657,4±17,7	<0,001	277,4±3,7	<0,001
Наличие синовита:					
с вторичным синовитом	61	648,3±18,7	<0,001	253,3±3,7	<0,001
без синовита	69	346,2±23,9	>0,05	251,2±3,9	<0,001
Длительность ОА:					
до 5 лет	35	298,2±18,1	>0,05	198,2±3,1	<0,001
5–10 лет	49	306,6±23,5	>0,05	256,6±3,5	<0,001
10–15 лет	30	644,8±19,5	<0,001	254,8±3,5	<0,001
свыше 15 лет	16	449,3±17,1	<0,001	259,3±3,1	<0,001
Рентгенологическая стадия:					
St(I)	14	378,2±20,8	>0,05	198,2±3,8	>0,05
St(II)	76	342,2±19,8	>0,05	212,2±3,8	<0,001
St(III)	30	678,2±17,8	<0,001	268,2±3,8	<0,001
St(IV)	10	467,2±21,7	<0,001	257,2±3,7	<0,001
Функциональная недостаточность:					
I	36	344,2±20,7	>0,05	224,2±3,7	<0,001
II	68	430,9±15,5	<0,001	240,9±3,5	<0,001
III	26	649,2±23,6	<0,001	269,2±3,6	<0,001

как самостоятельно, так и совместно с глюкозой подвергают стабильной модификации долгоживущие экстрацеллюлярные белки, такие как коллаген, кристаллин, эластин. Возрастное нарастание модифицированных белков в клетках способствует их апоптозу. Это явление получило название «липотоксичность». Окисленные ЛПНП обладают иммуногенными свойствами, что приводит к формированию комплексов антител и липопротеинов, запускающих механизмы аутоиммунного воспаления. Кроме того, в экспериментах на культуре суставных хондроцитов крыс показано, что оЛПНП и анти-оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель суставных хондроцитов [11, 12, 15].

Заключение. Повышенный уровень оЛПНП обнаружен у 60%, анти-оЛПНП у 29% больных с ОА. Для больных, имеющих высокий уровень оЛПНП, характерен следующий симптомокомплекс: моно- и олигоартроз, с длительностью заболевания более 5 лет, III и IV рентгенологической стадией заболевания, III классом функциональной недостаточности суставов. Для больных, имеющих высокий уровень анти-оЛПНП, характерен полиостеоартроз с быстро прогрессирующим течением, наличием вторичного синовита, большей длительностью заболевания, более 10 лет, III рентгенологической стадией заболевания, II–III классом функциональной недостаточности суставов. Таким образом, можно предположить, что оЛПНП и анти-оЛПНП могут играть важную роль в патогенезе ОА.

Литература

- Грехов, Р.А. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний / Р.А. Грехов [и др.] // Терапевт. архив, 2009. – № 12. – С. 51–54.
- Заводовский, Б.В. Прогностическое значение определения адипокина-лептина у больных с остеоартрозом / Б.В. Заводовский [и др.] // Проф. и клин. медицина. – 2011. – Т. II (39). – № 2. – С. 31–34.
- Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М.С. Сесик. – М. Практик. медицина, 2011. – 480 с.
- Мазуров, В.И. Клиническая ревматология / В.И. Мазуров // Руководство для врачей. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. – 520 с.
- Мамаев, А.Н. Основы медицинской статистики / А.Н. Мамаев – М. Практик. медицина, 2011. – 128 с.
- Насонов, Е.Л. Ревматология / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова // Нац. руководство. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – 737 с.
- Насонова, В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В.А. Насонова // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 5–8.
- Носкова, А.С. Абдоминальное ожирение как фактор развития остеоартроза коленного сустава / А.С. Носкова, И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова // Терапевт. архив. – 2007. – Т. 79. – № 5. – С. 29–31.
- Попов, Д.А. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом / Д.А. Попов [и др.] // Вестн. Волгogr. гос. мед. университета. – 2011. – № 2. – С. 109–111.
- Терешина, Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза / Е.В. Терешина // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 1. – С. 59–64.
- Bellamy, N. 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 / Bellamy N. [et al.] // J. rheumatol. – 1988. – № 15. – P. 1833–1840.
- Chen, X.P. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance / X.P. Chen // Chin. med. j. (Engl). – 2007. – Vol. 120. – № 5. – P. 421–426.
- Conaghan, P.G. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? / P.G. Conaghan, H. Vanharanta, P.A. Dieppe // Ann. rheum. dis. – 2005. – Vol. 64 – № 11. – P. 1539–1541.
- Gudimetta, P. The influence of lipid-extraction method on the stiffness of articular cartilage / P. Gudimetta, R. Crawford, A. Oloyede // Clin. biomech. – 2007. – Vol. 22. – № 8. – P. 924–931.
- Jordan, K.M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT) / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Doherty // Ann. rheum. dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1145–1155.
- Nakagawa, T. LOX-1 expressed in cultured rat chondrocytes mediates oxidized LDL-induced cell death-possible role of dephosphorylation of Akt. / T. Nakagawa, T. Yasuda, H. Hoshikawa // Biochem. biophys. res. commun. – 2002. – Vol. 299. – № 1. – P. 91–97.
- Zavodovsky, B. Significance of serum resistin determination in patients with osteoarthritis / B. Zavodovsky [et al.] // Ann. rheum. dis. – 2011. – Vol. 70. – Suppl. 3. – P. 381.

E.S. Simakova, B.V. Zavodovsky, L.E. Sivordova, Yu.V. Polyakova, V.I. Kravtsov, A.B. Zborovsky

Prognostic significance of lipid disorders markers determination in pathogenesis of osteoarthritis

Abstract. We obtained data on clinical and pathogenetic significance of the level of oxidized low-density lipoprotein and their antibodies in osteoarthritis. Oxidized low-density lipoprotein and their antibodies determination was performed with enzyme immunoassay before and after treatment. To assess the state of the joints we used indexes Western Ontario and McMaster Universities arthritis index, Lequesne gonarthrosis and coxarthrosis, Dreiser index for osteoarthritis of brushes. Pain intensity, duration, and severity of stiffness and functional ability of the patient were assessed by visual analog scale. In the study of 130 patients with osteoarthritis we noted elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and their antibodies in the sera of 60 and 29% of patients respectively. Increased concentrations were associated with more severe osteoarthritis. We assume that this is due to damage of biopolymers that form cell membranes and tissues around the cartilage. It is known that more intensive lipid peroxidation increases the severity of oxidative damage. Oxidized low-density lipoprotein has immunogenic properties, which may lead to the induction of an antibody production to lipoproteins and stimulate autoimmune inflammation. In our study patients with high levels of the oxidized low-density lipoprotein and their antibodies had forms of the disease with more severe radiographic and functional changes in the joints. Thus, it can be assumed that oxidized low-density lipoproteins and antibodies to them play an important role in the pathogenesis of osteoarthritis.

Key words: oxidized low-density lipoprotein, antibodies to oxidized low-density lipoprotein, apoptosis, chondrocytes, Dreiser index, osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis.

Контактный телефон: (8442) 78-90-98; e-mail: pebma@pebma.ru