

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРОЗА

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

ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН, Волгоград, Россия (400138, Волгоград, ул. Землячки, 76), e-mail: pebma@pebma.ru.

Представлены данные о значении окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛПНП) и антител к ним (анти-оЛПНП) при остеоартрозе (ОА). Состояние суставов оценивалось по индексам WOMAC; Lequesne при гонартрозе и коксартрозе; Драйзера при остеоартрозе кистей. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности оценивались по Визуальной аналоговой шкале. При обследовании 130 больных ОА иммуноферментным методом (ELISA-test) был выявлен повышенный уровень оЛПНП и антител к ним в сыворотке крови у 60 и 29 % пациентов, соответственно. Повышение их концентраций ассоциировалось с более тяжелой формой ОА с выраженными рентгенологическими и функциональными изменениями суставов. Мы предполагаем, что оЛПНП обладают иммуногенными свойствами, что может приводить к формированию комплексов антител с липопротеинами, запускающих механизмы аутоиммунного воспаления и повреждения клеточных мембран околоуставных тканей и хряща. Таким образом, оЛПНП и антитела к ним играют важную роль в патогенезе ОА.

Ключевые слова: окисленные липопротеины низкой плотности, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, индекс WOMAC, индекс Lequesne, индекс Драйзера, остеоартроз.

CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF DISLIPIDEMIA DETERMINATION IN OSTEOARTHRITIS

Simakova E. S., Sivordova L. E., Polyakova J. V., Zborovsky A. B., Zavadovsky B. V.

Research Institute for clinical and experimental rheumatology, Volgograd, Russia (400138, Volgograd, Zemlyatchky str.,76), E-mail: pebma@pebma.ru.

We obtained data on clinical and pathogenetic significance of the level of oxidized low-density lipoprotein (oLDL) and their antibodies (anti-oLDL) in osteoarthritis (OA). oLDL and anti-oLDL determination was performed with enzyme immunoassay (ELISA-test) before and after treatment. To assess the state of the joints we used indexes WOMAC, 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 OA we noted elevated levels oLDL and their antibodies in the sera of 60 and 29 % of patients respectively. Increased concentrations were associated with more severe OA. We assume that this is due to damage of biopolymers that form cell membranes and tissues around the cartilage. In our study patients with high levels of the oLDL and anti-oLDL 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.

Keywords: oxidized low-density lipoprotein, antibodies to oxidized low-density lipoprotein, index WOMAC, index of Lequesne, index Dreiser, osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis.

В в е д е н и е . 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, 5]. В настоящее время некоторые исследователи [4, 7] рассматривают ОА как системную метаболическую болезнь, являющуюся частью метаболического синдрома. Метаболический синдром представляет собой комплекс многих сцепленных на биохимическом и физиологическом уровнях 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 первопричину 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 образовываться антитела к оЛПНП (анти-оЛПНП). Образовавшиеся анти-оЛПНП являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. Результаты недавних исследований [9] показывают, что анти-оЛПНП могут использоваться в качестве теста, отражающего окислительные процессы, происходящие *in vivo*. В последние годы появилось много работ [1, 4, 7] 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 [9] показали, что оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов. В литературе [2, 6, 8] имеются данные о том, что оЛПНП в сыворотке крови, могут откладываться в синовиальном выпоте и в синовиальной оболочке и губительно действовать на метаболизм хондроцитов.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я . Изучить клинико-патогенетическое значение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных с остеоартрозом.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Обследовано 175 человек, из которых 130 больных ОА и 45 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Наличие ОА устанавливалось в соответствии с критериями и клинической классификацией Насоновой В. А., Астапенко М. Г. [3]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в Институте ревматологии РАМН [4]. 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 $49,26 \pm 3,89$ лет, мужчин – $51,31 \pm 4,03$ лет 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 WOMAC, Lequesne. Функциональные индексы Lequesne для гонартроза и коксартроза оценивались отдельно. Для оценки функционального состояния суставов кистей использовался индекс Драйзера. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного оценивались по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ). 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.

Результаты и их обсуждение. Средний уровень оЛПНП в сыворотке крови здоровых людей составил $114,3 \pm 4,2$ нг/мл, анти-оЛПНП – 324 ± 14 мЕд/мл. Уровень нормальных показателей, определяемый как $M \pm 2\sigma$, 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 $252,2 \pm 3,4$, анти-оЛПНП – $484,5 \pm 12,5$ 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 $257,6 \pm 3,7$ нг/мл, у женщин – $251,6 \pm 3,8$ нг/мл. Средний уровень анти-оЛПНП в сыворотке крови у мужчин составил $472,8 \pm 13,7$ мЕд/мл, у женщин – $489,8 \pm 13,8$ 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 [6], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперекисями и оЛПНП биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околоуставных 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.

Таблица 1

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

Показатель	Абс. (%)	Уровень оЛПНП, нг/мл	Различия с донорами по уровню оЛПНП	Уровень анти-оЛПНП, мЕд/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

Уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания представлен в таблице 2. 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 достоверно чаще преобладал полиостеоартроз с вторичным синовитом, с продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III и IV, с III классом функциональной недостаточности суставов.

Таблица 2

Зависимость уровня оЛПНП и анти-оЛПНП от клинических проявлений ОА, M±m

Клиническое проявление	Число больных	Уровень анти-оЛПНП	Различия с донорами по уровню анти-оЛПНП	Уровень оЛПНП	Различия с донорами по уровню оЛПНП
Моно-олигоартроз	46	350,2±13,1	p>0,05	268,2±3,1	p<0,001
Полиостеоартроз	84	528,6±13,9	p<0,001	235,2±3,9	p<0,001
Форма ОА:					
узелковая	41	468,8±23,7	p<0,001	253,8±3,7	p<0,001
безузелковая	89	488,5±23,4	p<0,001	250,5±3,4	p<0,001
Наличие синовита:					

с синовитом	61	648,3±18,7	p<0,001	253,3±3,7	p<0,001
без синовита	69	346,2±23,9	p>0,05	251,2±3,9	p<0,001
Длительность ОА:					
До 5 лет	35	298,2±18,1	p>0,05	198,2±3,1	p<0,001
5–10 лет	49	306,6±23,5	p>0,05	256,6±3,5	p<0,001
10–15 лет	30	644,8±19,5	p<0,001	254,8±3,5	p<0,001
свыше 15 лет	16	449,3±17,1	p<0,001	259,3±3,1	p<0,001
Ro-стадия:					
St(I)	14	378,2±20,8	p>0,05	198,2±3,8	p>0,05
St(II)	76	342,2±19,8	p>0,05	212,2±3,8	p<0,001
St(III)	30	678,2±17,8	p<0,001	268,2±3,8	p<0,001
St(IV)	10	467,2±21,7	p<0,001	257,2±3,7	p<0,001
Функциональная недостаточность:					
I	36	344,2±20,7	p>0,05	224,2±3,7	p<0,001
II	68	430,9±15,5	p<0,001	240,9±3,5	p<0,001
III	26	649,2±23,6	p<0,001	269,2±3,6	p<0,001

Из таблицы 3 видно, что существует четкая связь между уровнем оЛПНП в сыворотке крови, активностью ОА и особенностями липидного обмена. Между I и II группами были достоверные различия по уровню С-реактивного белка (СРБ), показателям липидного спектра. Это косвенно подтверждает данные литературы о возможной взаимосвязи нарушений липидного обмена с субклиническим воспалением жировой ткани [2, 7]. Возможно, по этой причине наблюдается содружественное повышение оЛПНП и СРБ при ОА.

Таблица 3

Взаимосвязь между лабораторными показателями, отражающими активность ОА и особенности липидного обмена, и окисленными липопротеинами низкой плотности

Лабораторные показатели (M±m)	I группа с высоким уровнем оЛПНП	II группа с нормальным уровнем оЛПНП	Достоверность (t, p)
СОЭ	19,4±2,0	18,6±1,9	t=0,27, p>0,05
Триглицериды	3,1±0,4	1,8±0,3	t=2,37, p<0,05
ЛПВП	0,9±0,2	1,7±0,3	t=2,31, p<0,05
ЛПНП	7,4±0,7	4,4±0,5	t=3,16, p<0,01
Общий холестерин	8,9±0,9	5,8±0,8	t=2,42, p<0,05
С-реактивный белок	12,8±1,6	7,4±1,4	t=2,38, p<0,05

Нами также были изучены корреляционные связи между уровнем оЛПНП в сыворотке крови больных ОА с одной стороны и индексами, отражающими выраженность суставного синдрома с другой. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Корреляционные связи уровня оЛПНП и клиническими признаками тяжести ОА

Показатель	Коэффициент корреляции с оЛПНП	Достоверность (p)
Индекс Лекена для гонартроза	0,371	0,039
Индекс Лекена для коксартроза	0,347	0,041
Индекс Драйзера для ОА кистей	0,197	0,34
Индекс WOMAC	0,402	0,041
Длительность госпитализации	0,394	0,037

Из таблицы видно, что наибольшие корреляции были выявлены между уровнем оЛПНП и индексом WOMAC, альгофункциональным индексом Лекена для гонартроза и коксартроза. Некоторые авторы [2, 5, 7] 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. В результате чего образуются липоперекиси и оЛПНП, которые являются относительно устойчивыми образованиями и могут мигрировать по организму, достигая клеток-мишеней, в частности, хондроцитов. 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 пенные клетки. Расщепление оЛПНП в пенных 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, повышающих интенсивность их транспорта в клетки-мишени. Окисленные ЛПНП 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 [7, 9].

З а к л ю ч е н и е : 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-оЛППН, характерен полиостеоартроз с наличием вторичного синовита, большей длительностью заболевания, более 10 лет, III рентгенологической стадией заболевания, II–III классом функциональной недостаточности суставов. Таким образом, можно предположить, что оЛППН и анти-оЛППН могут играть важную роль в патогенезе ОА.

Список литературы

1. Грехов Р. А. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний / Р. А. Грехов, А. В. Александров, А. Б. Зборовский // Терапевтический архив. – 2009. – № 12. – С. 51–54.
2. Заводовский Б. В. Прогностическое значение определения адипокина-лептина у больных с остеоартрозом / Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. II (39). – № 2. – С. 31–34.
3. Насонов Е. Л. Ревматология / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова // Национальное руководство. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – 737 с.
4. Носкова А. С. Абдоминальное ожирение как фактор развития остеоартроза коленного сустава / А. С. Носкова, И. Г. Красивина, Л. Н. Долгова // Тер. Архив. – 2007. – Т. 79. – № 5. – С. 29–31.
5. Попов Д. А. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом / Д. А. Попов, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова // Вестн. Волгоградского гос. мед. университета. – 2011. – № 2. – С. 109–111.
6. Терешина Е. В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса / Е. В. Терешина // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 1. – С. 59–64.
7. 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.
8. Gudimetla P. The influence of lipid-extraction method on the stiffness of articular cartilage / P. Gudimetla, R. Crawford, A. Oloyede // Clin. biomech. – 2007. – Vol. 22. – № 8. – P. 924–931.
9. 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.
10. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P.Weisberg, D.McCann, M.Desai // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.

Рецензенты:

Мартемьянов В. Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. клинико-биохимической лабораторией ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.

Гонтарь И. П., д-р мед. наук, профессор, зав. клинико-иммунологической лабораторией ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.