

Клинико-патогенетическое значение дислипидемии при остеоартрозе

Е.С. Симакова¹, Л.Е. Сивордова¹, А.И. Романов², Ю.В. Полякова¹, Б.В. Заводовский¹, А.Б. Зборовский¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН, Волгоград;

²ФГБУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ

Представлены данные о клинико-патогенетическом значении уровня окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним при остеоартрозе, которые определяли иммуноферментным методом (ELISA-test) до и после лечения. Для оценки состояния суставов использовали индексы WOMAC, Lequesne при гонартрозе и коксартрозе, индекс Драйзера при остеоартрозе кистей. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного оценивали по визуальной аналоговой шкале. При обследовании 130 больных остеоартрозом был выявлен повышенный уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в сыворотке крови у 60 и 29% пациентов соответственно. Повышение их концентраций ассоциировалось с более тяжелой формой остеоартроза. Мы предполагаем, что это связано с повреждением биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околоуставных тканей и хряща. Окисленные липопротеины низкой плотности обладают иммуногенными свойствами, что может приводить к формированию комплексов антител с липопротеинами, запускающими механизмы аутоиммунного воспаления. В нашем исследовании для больных с высокими уровнями изучаемых показателей были характерны формы заболевания с выраженными рентгенологическими и функциональными изменениями суставов. Таким образом, 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, индекс WOMAC, индекс Lequesne, индекс Драйзера, остеоартроз, гонартроз, коксартроз.

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. It is known that more intensive lipid peroxidation increases the severity of oxidative damage. Oxidized LDL have 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 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.

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

Болезни костно-мышечной системы являются тяжелым медико-социальным бременем для современного общества за счет частой инвалидизации трудоспособного населения. Самым распространенным ревматическим заболеванием является остеоартроз (ОА). Причины развития этого заболевания многообразны, при этом выделяют факторы, имеющие наибольшее значение в его патогенезе и прогрессировании [2, 7, 9, 16]. В настоящее время некоторые исследователи [8, 12] 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-го 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 (oЛПНП). Перекисная модификация ЛПНП сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образовываться антитела к oЛПНП (анти-oЛПНП). Образовавшиеся анти-oЛПНП являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. Результаты недавних исследований [15] показывают, что анти-oЛПНП могут использоваться в качестве теста, отражающего окислительные процессы, происходящие in vivo. В последние годы появилось много работ [1, 7, 12] 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 [15] показали, что оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов. В литературе [2, 10, 13] 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 низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных 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 включали пациентов, давших добровольное письменное информированное согласие на участие в нем.

Больные ОА были в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 78 (60%) женщин и 52 (40%) мужчины. Средний возраст женщин с ОА составил $49,26 \pm 3,89$ года, мужчин – $51,31 \pm 4,03$ года и был сопоставим с возрастом лиц 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 определяли иммуноферментным методом до и после лечения. Для оценки состояния суставов при ОА использовали индексы WOMAC, Lequesne [6, 14]. Функциональные индексы Lequesne для гонартроза и коксартроза оценивали отдельно. Для оценки функционального состояния суставов кистей использовали индекс Драйзера. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [4]. Индексы оценивали по опросникам с градацией ответов по балльной системе, результаты учитывали по сумме показателей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Statgraphics 3.0, Statistica 6.0 for Windows, непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена [3, 5].

Результаты и 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).

Среди больных ОА повышенный уровень оЛПНП в сыворотке крови был обнаружен у 78 (60%), анти-оЛПНП – у 38 (29%) пациентов (статистически значимо чаще, чем у здоровых лиц – $p < 0,001$). Средний уровень оЛПНП у больных ОА составил $252,2 \pm 3,4$ нг/мл, 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

Таблица 1
Уровень оЛПНП и анти-оЛПНП у больных ОА в зависимости от возраста и пола

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

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 ($t=0,83$; $p > 0,05$). 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). Данные представлены в табл. 1.

Вероятнее всего, повышение оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови при ОА происходит за счет усиления окислительных реакций. Согласно свободнорадикальной теории Хармана [12], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперекисями и оЛПНП биополимеров, входящих в состав кле-

точных 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.

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

Исследованию глубоких механизмов патогенеза ОА в последние годы посвящены работы многих

Таблица 2

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

Клиническое проявление	Число больных	Уровень анти-оЛПНП, мЕд/мл	Различия с донорами по уровню анти-оЛПНП	Уровень оЛПНП, нг/мл	Различия с донорами по уровню оЛПНП
Моно- и олигоартроз	46	$350,2 \pm 13,1$	$p > 0,05$	$268,2 \pm 3,1$	$p < 0,001$
Полиостеоартроз	84	$528,6 \pm 13,9$	$p < 0,001$	$235,2 \pm 3,9$	$p < 0,001$
Форма ОА:					
узелковая	41	$468,8 \pm 23,7$	$p < 0,001$	$253,8 \pm 3,7$	$p < 0,001$
безузелковая	89	$488,5 \pm 23,4$	$p < 0,001$	$250,5 \pm 3,4$	$p < 0,001$
Наличие синовита:					
с синовитом	61	$648,3 \pm 18,7$	$p < 0,001$	$253,3 \pm 3,7$	$p < 0,001$
без синовита	69	$346,2 \pm 23,9$	$p > 0,05$	$251,2 \pm 3,9$	$p < 0,001$
Длительность ОА, годы:					
до 5	35	$298,2 \pm 18,1$	$p > 0,05$	$198,2 \pm 3,1$	$p < 0,001$
5–10	49	$306,6 \pm 23,5$	$p > 0,05$	$256,6 \pm 3,5$	$p < 0,001$
10–15	30	$644,8 \pm 19,5$	$p < 0,001$	$254,8 \pm 3,5$	$p < 0,001$
более 15	16	$449,3 \pm 17,1$	$p < 0,001$	$259,3 \pm 3,1$	$p < 0,001$
Рентгенологическая стадия:					
I	14	$378,2 \pm 20,8$	$p > 0,05$	$198,2 \pm 3,8$	$p > 0,05$
II	76	$342,2 \pm 19,8$	$p > 0,05$	$212,2 \pm 3,8$	$p < 0,001$
III	30	$678,2 \pm 17,8$	$p < 0,001$	$268,2 \pm 3,8$	$p < 0,001$
IV	10	$467,2 \pm 21,7$	$p < 0,001$	$257,2 \pm 3,7$	$p < 0,001$
Функциональная недостаточность, класс:					
I	36	$344,2 \pm 20,7$	$p > 0,05$	$224,2 \pm 3,7$	$p < 0,001$
II	68	$430,9 \pm 15,5$	$p < 0,001$	$240,9 \pm 3,5$	$p < 0,001$
III	26	$649,2 \pm 23,6$	$p < 0,001$	$269,2 \pm 3,6$	$p < 0,001$

ученых как в нашей стране, так и за рубежом. По мнению некоторых авторов [2, 9, 12], 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 высказано 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 как самостоятельно, так и совместно с глюкозой подвергают стабильной модификации долгоживущие экстрацеллюлярные белки, такие как коллаген, кристаллин, эластин. Их накопление в клетках способствует 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 [12, 15].

Заключение

Таким образом, высокие показатели уровня оЛПНП выявлены у 60%, анти-оЛПНП — у 29% больных ОА. Для пациентов, имеющих высокий уровень оЛПНП, был характерен следующий симптомокомплекс: моно- и олигоартроз с длительно-

стью заболевания более 5 лет, III и IV рентгенологической стадией заболевания, III классом функциональной недостаточности суставов. Повышенный уровень анти-оЛПНП наблюдался у пациентов с полиостеоартрозом с наличием вторичного синовита, 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

1. Грехов Р.А. // *Терапевтический архив*. — 2009. — № 12. — С. 51–54.
2. Заводовский Б.В. // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2011. — Т. II (39). — № 2. — С. 31–34.
3. Ланг Т.А., Сесик М.С. *Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов // Пер. с англ., под ред. В.П. Леонова*. — М. *Практическая медицина*, 2011. — 480 с.
4. Мазуров В.И. *Клиническая ревматология // Руководство для врачей*. — СПб.: *ФОЛИАНТ*, 2005. — 520 с.
5. Мамаев А.Н. *Основы медицинской статистики*. — М. *Практическая медицина*, 2011. — 128 с.
6. Насонов Е.Л., Насонова В.А. *Ревматология // Национальное руководство*. — М.: *ГЕОТАР — Медиа*, 2008. — 737 с.
7. Насонова В.А. // *Consilium medicum*. — 2009. — Т. 11. — № 2. — С. 5–8.
8. Носкова А.С. // *Тер. архив*. — 2007. — Т. 79. — № 5. — С. 29–31.
9. Попов Д.А. // *Вестн. Волгоградского гос. мед. университета*. — 2011. — № 2. — С. 109–111.
10. Терешина Е.В. // *Успехи геронтологии*. — 2007. — Т. 20. — № 1. — С. 59–64.
11. Chen X.P. // *Chin. med. j. (Engl.)*. — 2007. — Vol. 120. — № 5. — P. 421–426.
12. Conaghan P.G. // *Ann. rheum. dis.* — 2005. — Vol. 64. — № 11. — P. 1539–1541.
13. Gudimetla P. // *Clin. biomech.* — 2007. — Vol. 22. — № 8. — P. 924–931.
14. Jordan K.M. // *Ann. rheum. dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 1145–1155.
15. Nakagawa T. // *Biochem. biophys. res. commun.* — 2002. — Vol. 299. — № 1. — P. 91–97.
16. Zavadovsky B. // *Ann. rheum. dis.* — 2011. — Vol. 70. — Suppl. 3. — P. 381.