

УДК 616.5-036.22

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

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

ФГБУ "НИИ клинической и экспериментальной ревматологии" РАМН, Волгоград
E-mail: pebma@pebma.ru

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LIPID DISORDERS IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS

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

Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd

Цель работы: изучение клинико-патогенетического значения уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛПНП) и антител к ним у больных остеоартрозом (ОА). При обследовании 130 больных ОА твердофазным иммуноферментным методом выявлен высокий уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у 60 и 29% пациентов соответственно. Для больных, имеющих высокий уровень оЛПНП и анти-оЛПНП, были характерны тяжелые формы полиостеоартроза с вторичным синовитом, большей длительностью заболевания, с выраженной функциональной недостаточностью суставов. Можно предположить, что оЛПНП и анти-оЛПНП могут играть определенную роль в патогенезе ОА.

Ключевые слова: окисленные липопротеины низкой плотности, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, остеоартроз.

The aim of the study was to elucidate the clinical-pathogenetic significance of the levels of the oxidized low density lipoproteins (OxLDL) and antibodies against them (anti-OxLDL) in patients with osteoarthritis. A total of 130 osteoarthritis patients were studied by using the enzyme-linked immunosorbent assay. The high levels of OxLDL and anti-OxLDL were found in 60 and 29% of patients, respectively. Patients with the high levels of OxLDL and anti-OxLDL had severe polyosteoarthritis with secondary synovitis, longer duration of the disease, and profound decline in joint function. These data may suggest a possible role of OxLDL and anti-OxLDL in the pathogenesis of osteoarthritis.

Key words: oxidized low density lipoprotein, autoantibodies against oxidized low density lipoprotein, osteoarthritis.

Остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, которые имеют сходные биологические, морфологические и клинические аспекты. Причины остеоартроза многообразны, при этом выделяют различные факторы, имеющие значение в патогенезе и прогрессировании заболевания [2, 3, 5, 11]. В настоящее время некоторые исследователи рассматривают ОА как системную метаболическую болезнь, являющуюся частью метаболического синдрома [4, 8]. 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 (ИБС), 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 липопротеинов низкой плотности сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образовываться антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (анти-оЛПНП). Образовавшиеся антитела являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. Есть данные, что анти-оЛПНП могут использоваться в качестве теста, отражающего окислительные процессы, происходящие *in vivo*. В последние годы появилось много работ о влиянии оЛПНП на патогенез различных заболеваний, таких как атеросклероз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром [1, 3, 8]. 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 [10] показали, что оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов. В литературе имеются данные о том, что оЛПНП в сыворотке крови могут откладываться в синовиальном выпоте и в синовиальной оболочке и губительно действовать на метаболизм хондроцитов [2, 6, 9].

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическое значение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных с остеоартрозом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 175 человек, из которых 130 больных ОА и 45 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Больные ОА были в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 78 женщин (60%) и 52 мужчины (40%). Средний возраст женщин с ОА составил $49,26 \pm 3,89$ лет, мужчин – $51,31 \pm 4,03$ лет и был сопоставим с группой здоровых лиц ($t=0,54$, $p>0,05$; $t=0,29$, $p>0,05$ соответственно). Контрольная группа состояла из 25 женщин и 20 мужчин в возрасте от 26 до 58 лет, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений ОА. Окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности определялись иммуноферментным методом (Biomedica Gruppe, Oxidised LDL, cat № 20042 и Biomedica Gruppe, OLAB-IgG, cat № 20032 соответственно) до и после лечения.

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 везде ($M \pm m$). Уровень нормальных показателей оЛПНП и анти-оЛПНП, 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 в сыворотке крови у здоровых лиц составила 4,4% (2 чел.), анти-оЛПНП – 2,2% (1 чел.). Повышенный уровень оЛПНП в сыворотке крови больных ОА был обнаружен у 78 (60%), анти-оЛПНП – у 38 пациентов (29%), 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. Было обнаружено повышение уровня оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА старше 50 лет, эти различия были статистически значимы ($p<0,01$).

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. Как видно из таблицы 1, наиболее высокий исходный уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови обнаружен у больных ОА в более старших возрастных группах (от 50 до 77 лет). Вероятнее всего, повышение оЛПНП и анти-оЛПНП в сы-

Таблица 1

Уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в сыворотке крови больных ОА в зависимости от возраста и пола

Показатели	Число больных n=130	Средний уровень олПНП (нг/мл)	Различия с донорами по уровню олПНП	Средний уровень анти-олПНП (мЕд/мл)	Различия с донорами по уровню анти-олПНП
<i>Возраст</i>					
30–40 лет	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 лет	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 лет	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 лет	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 года	15 (11,5%)	279,4±4,3	t=21,38, p<0,001	579,4±14,3	t=9,93, p<0,001
<i>Пол</i>					
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

Таблица 2

Зависимость уровня олПНП и анти-олПНП от клинических проявлений ОА

Клинические проявления	Число больных	Уровень анти-олПНП (М±m)	Различия с донорами по уровню анти-олПНП	Уровень олПНП (М±m)	Различия с донорами по уровню олПНП
Моноолигоартроз	46	350,2±13,1	p>0,05	268,2±3,1	p<0,001
Полиоостеоартроз	84	528,6±13,9	p<0,001	235,2±3,9	p<0,001
Форма заболевания:					
– 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
Течение заболевания:					
– медленнопрогр.	104	324,2±24,4	p>0,05	224,2±4,4	p<0,001
– быстропрогрес.	26	657,4±17,7	p<0,001	277,4±3,7	p<0,001
Наличие синовита:					
– с вторичным 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 заболевания:					
– 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
Рентгенологическая 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

воротке крови при ОА происходит за счет усиления окислительных реакций. Согласно свободно-радикальной теории Хармана (1995) [6], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперекисями и окисленными липопротеинами низкой плотности 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 окислительного стресса принято считать увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и окисленных липопротеинов низкой плотности.

В нашем исследовании повышение уровня олПНП и анти-олПНП происходило при более длительном тече-

нии ОА. Это подтверждают данные о том, что с возрастом ослабевают антиоксидантные системы и увеличивается уровень окислительных реакций. В популяционных исследованиях было показано, что увеличение распространенности ОА и его прогрессирование также усиливаются с возрастом. Это можно объяснить разными причинами. Вероятно, хондроциты человека в процессе старения теряют способность к пополнению и восстановлению матрикса суставного хряща. С другой стороны, с возрастом суставной матрикс становится более чувствительным к микротравмам, снижаются его способности к регенерации и восстановлению. В экспериментах на культуре суставных хондроцитов крыс было показано, что олПНП и анти-олПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель суставных хондроцитов [7, 8, 10]. Поэтому

мы изучили уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что уровень оЛПНП у больных ОА был статистически значимо выше, чем у здоровых лиц во всех группах, кроме ОА с рентгенологической стадией I ($p > 0,05$). 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.

Выводы

Таким образом, повышенный уровень оЛПНП был 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 определенную роль в патогенезе ОА.

Литература

- Грехов Р.А., Александров А.В., Алехина И.Ю. и др. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2009. – № 12. – С. 51–54.
- Заводовский Б.В., Никитина Н.В., Яшина Ю.В. и др. Прогностическое значение определения адипокина-лептина у больных с остеоартрозом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 2 (39), № 2. – С. 31–34.
- Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 5–8.
- Носкова А.С., Красивина И.Г., Долгова Л.Н. Абдоминальное ожирение как фактор развития остеоартроза коленного сустава // Тер. Архив. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 29–31.
- Попов Д.А., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 109–111.
- Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 59–64.
- Chen X.P. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance // Chin. Med. J. (Engl.). – 2007. – Vol. 120, No. 5. – P. 421–426.
- Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, No. 11. – P. 1539–1541.
- Gudimeta P., Crawford R., Oloyede A. The influence of lipid-extraction method on the stiffness of articular cartilage // Clin. Biomech. – 2007. – Vol. 22, No. 8. – P. 924–931.
- Nakagawa T., Yasuda T., Hoshikawa H. LOX-1 expressed in cultured rat chondrocytes mediates oxidized LDL-induced cell death-possible role of dephosphorylation of AKT // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 299, No. 1. – P. 91–97.
- Zavodovsky B., Popov D., Seewordova L. et al. Significance of serum resistin determination in patients with osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, Suppl. 3. – P. 381.

Поступила 20.09.2012

Сведения об авторах

Симакова Екатерина Станиславовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Заводовский Борис Валерьевич, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Сивордова Лариса Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: seeword@mail.ru.

Полякова Юлия Васильевна, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Кравцов Василий Игоревич, клинический ординатор ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Зборовский Александр Борисович, академик РАМН, заместитель директора по научной работе ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.