

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ**

**А. Б. Зборовский, Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина,
Е. В. Будкова, И. В. Доронина, А. Б. Павлова, И. А. Зборовская**

*Волгоградский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии,
Волгоградский государственный медицинский университет*

Существуют данные, что остеоартроз может быть частью системного нарушения метаболизма жиров. Некоторые авторы полагают, что жировая ткань может порождать биологически активные вещества, такие как адипонектин, лептин, которые могут влиять на хондрогенез. Адипокины могут оказывать влияние на окисление жиров и быть причиной окисленного липопротеина низкой плотности и аутоиммунных антител к образованию окисленного липопротеина низкой плотности. Мы обследовали 175 человек: 130 пациентов с остеоартрозом и 45 здоровых доноров. Уровень адипонектина, окисленного липопротеина низкой плотности и аутоиммунных антител к окисленному липопротеину низкой плотности определялся с помощью тестов ELISA. Высокий уровень окисленного липопротеина низкой плотности, аутоиммунных антител к окисленному липопротеину низкой плотности и низкий уровень адипонектина были выявлены в сыворотке пациентов с остеоартрозом. Таким образом, адипонектин, окисленный липопротеин низкой плотности и аутоиммунные антитела к образованию окисленного липопротеина низкой плотности могут быть важными в патогенезе остеоартроза.

Ключевые слова: адипонектин, окисленный липопротеин низкой плотности, аутоиммунные антитела к образованию окисленного липопротеина низкой плотности, остеоартроз.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC IMPORTANCE OF LIPID METABOLISM
DISTURBANCE IN OSTEOARTHRITIC PATIENTS**

**A. B. Zborovsky, B. V. Zavadovsky, N. V. Nikitina, Y. V. Iashina, E. V. Budkova,
I. V. Doronina, A. B. Pavlova, I. A. Zborovskaia**

There are some data that osteoarthritis (OA) may be part of systemic lipid metabolism disorder. Some authors suppose that fatty tissue may be the origin of biologically active substances such as adiponectin, leptin that may influence chondrogenesis. Adipokins can have an influence on lipid oxidation and cause oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and autoantibodies to OxLDL formation. We examined 175 people: 130 OA patients and 45 healthy donors. The adiponectin, OxLDL and autoantibodies to OxLDL level were determined with ELISA- test. The high level of OxLDL, autoantibodies to OxLDL and low level of adiponectin were revealed in sera of OA patients. Thus adiponectin, OxLDL and autoantibodies to OxLDL may have important significance in pathogenesis of OA.

Key words: oxidized low density lipoprotein, autoantibodies to oxidized low density lipoprotein, adiponectin, osteoarthritis.

За последние 10 лет обращаемость в лечебные учреждения больных с остеоартрозом (ОА) увеличилась в 2 раза [1]. По данным литературы, доля ОА среди всех болезней костно-мышечной системы составляет 70 %, что говорит о высокой социальной значимости заболевания [1]. В настоящее время считается, что ОА — это группа различных заболеваний, которые могут иметь разную этиологию, но одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы. Причины развития ОА разнообразны. К ним относят травмы, врожденные или приобретенные анатомические деформации, эндокринные расстройства, а также метаболические нарушения. Ряд исследований, проведенных в эксперименте и у больных с метаболическим синдромом, показали, что жировая ткань является активным эндокринным органом, в которой могут депонироваться провоспалительные факторы — интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, адипокины (лептин, адипонектин и др.), принимающие учас-

тие в метаболизме хондроцитов, липидов, гемостаза и костном метаболизме [5]. Так, адипонектин обладает противовоспалительными, антиатерогенными и антидиабетическими свойствами. Уровень адипонектина существенно снижается при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, некоторых видах злокачественных новообразований [5]. Малоизученным остается вопрос об уровне адипонектина при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов. Имеются литературные данные о том, что избыточное количество жировой ткани способствует деградации хряща, развитию воспаления в суставах и прогрессированию ОА [5, 6]. Каким образом связаны друг с другом ожирение и прогрессирование ОА, до конца остается неясным. Долгое время считали, что причиной этой взаимосвязи является механический фактор (повышение нагрузки на суставы). В пользу этой гипотезы говорят данные Фрименгеймского исследования, в котором было показано, что у женщин,

снизивших свой вес в среднем на 5 кг, риск развития ОА коленных суставов снизился на 50 % [1]. Однако остается непонятным, каким образом при ожирении происходит прогрессирование ОА в тех суставах, которые не несут избыточной нагрузки весом (локтевые и мелкие суставы кистей). Вышеуказанная теория не учитывает того фактора, что при ожирении происходит изменение метаболизма липидов, которые также могут влиять на гомеостаз в суставе [3]. Нарушения в обмене гормонов жировой ткани, и прежде всего адипонектина, может приводить к перекисной модификации липопротеинов низкой плотности, в результате чего образуются окисленные липопротеины низкой плотности (оЛНП) [3]. Последние обладают повышенной иммуногенностью, в результате чего к ним начинают образовываться антитела (анти-оЛНП). Известно, что анти-оЛНП могут быть фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний, таких как энцефалит, васкулиты, коллагенозы [3]. Есть косвенные данные, свидетельствующие о возможном влиянии анти-оЛНП и на патогенез ОА [7]. Некоторые исследования свидетельствуют о влиянии оЛНП и анти-оЛНП на апоптоз хондроцитов и, как следствие, участия их в прогрессировании некоторых заболеваний суставов [7]. Таким образом, можно предположить, что нарушения липидного обмена могут играть определенную роль в патогенезе остеоартроза.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-патогенетическое значение определения уровня адипонектина, уровня окисленных липопротеинов низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных с остеоартрозом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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 %). 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, 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). Уровень адипонектина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (BioVendor, cat № RD195023100).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний уровень оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина в сыворотке крови здоровых людей, уровень нормальных показателей и частота выявления отклонений от границы нормы в сыворотке крови доноров представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень и частота выявления отклонений от границы нормы оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина у здоровых лиц

Показатель	Анти-оЛНП (МЕд/мл)	оЛНП (нг/мл)	Адипонектин (мкг/мл)
Средний уровень в сыворотке крови здоровых людей, ($M \pm m$)	324 ± 14	114,3 ± 4,2	12,5 ± 1,3
Уровень нормальных показателей, ($M \pm 2\sigma$)	244 – 404	60 – 168	0,8 – 29,7
Частота выявления отклонений от границы нормы в сыворотке крови у здоровых лиц, количество пациентов (%)	1 (2,2)	2 (4,4)	1 (2,2)

Данные о концентрации оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина в сыворотке крови больных ОА и о частоте отклонений от границы нормы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Уровень оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом*

Показатель	Уровень анти-оЛНП, МЕд/мл	Уровень оЛНП, нг/мл	Уровень адипонектина, мкг/мл
Средний уровень в сыворотке крови у больных с ОА, ($M \pm m$)	484,5 ± 12,5	252,2 ± 3,4	3,3 ± 1,4
Частота выявления отклонений от границы нормы в сыворотке крови у больных с ОА, количество пациентов (%)	38 (29)	78 (60)	46 (35,4)

* $p < 0,001$

Мы изучили уровень оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в табл. 3.

Из таблицы видно, что оЛНП при ОА были достоверно выше уровня здоровых лиц во всех группах, кроме ОА с рентгенологической стадией I ($p > 0,05$). У больных с высоким уровнем анти-оЛНП в сыворотке крови достоверно чаще преобладал полиостеоартроз, с узелковой и безузелковой формой заболевания, быстро прогрессирующим характером течения, вторичным синовитом, с продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III и IV, с III классом функциональной недостаточности суставов. Низкий уровень адипонектина у больных с ОА был характерен для следующего симптомокомплекса: полиостеоартроз с быстро прогрессирующим характером течения заболевания, с наличием вторичного синовита, продолжительностью ОА более 10 лет, с рентгенологической стадией III — IV, функциональным классом недостаточности суставов III.

Таблица 3

Зависимость уровня оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина от клинических проявлений ОА

Клинические проявления	Число больных	Уровень анти-оЛНП, мЕд/мл ($M \pm m$)	Уровень оЛНП, нг/мл ($M \pm m$)	Уровень адипонектина, мкг/мл ($M \pm m$)
Количество пораженных суставов: моноолигоартроз полиостеоартроз	46	350,2 ± 13,1	268,2 ± 3,1*	7,2 ± 1,8*
	84	528,6 ± 13,9*#	235,2 ± 3,9*#	2,6 ± 1,7*#
Форма заболевания: узелковая безузелковая	41	468,8 ± 23,7*	253,8 ± 3,7*	3,4 ± 1,6*
	89	488,5 ± 23,4*	250,5 ± 3,4*	3,1 ± 1,7*
Течение заболевания: медленнопрогрессив. быстропрогрессив	104	324,2 ± 24,4	224,2 ± 4,4*	7,6 ± 1,8
	26	657,4 ± 17,7*#	277,4 ± 3,7*#	1,7 ± 1,3*#
Наличие синовита: с вторичным синовитом без синовита	61	648,3 ± 18,7*#	253,3 ± 3,7*#	1,6 ± 1,4*#
	69	346,2 ± 23,9	251,2 ± 3,9*	6,9 ± 1,6*
Продолжительность заболевания: до 5 лет 5–10 лет 10–15 лет свыше 15 лет	35	298,2 ± 18,1	198,2 ± 3,1*	6,3 ± 1,6*
	49	306,6 ± 23,5	256,6 ± 3,5*	6,1 ± 1,8*
	30	644,8 ± 19,5*#	254,8 ± 3,5*#	2,6 ± 1,5*#
	16	449,3 ± 17,1*#	259,3 ± 3,1*#	1,6 ± 1,3*#
Рентгенологическая стадия: St(I) St(II) St(III) St(IV)	14	378,2 ± 20,8	198,2 ± 3,8	8,6 ± 1,8
	76	342,2 ± 19,8	212,2 ± 3,8*	7,3 ± 1,7*
	30	678,2 ± 17,8*#	268,2 ± 3,8*#	2,5 ± 1,4*#
	10	467,2 ± 21,7*#	257,2 ± 3,7*#	2,4 ± 1,4*#
Функциональная недостаточность суставов: I II III	36	344,2 ± 20,7	224,2 ± 3,7*	8,6 ± 1,5
	68	430,9 ± 15,5*#	240,9 ± 3,5*#	5,9 ± 1,6*#
	26	649,2 ± 23,6*#	269,2 ± 3,6*#	2,6 ± 1,4*#

* Достоверные различия с донорами;

Достоверные различия между группами.

Вероятнее всего, изменение уровня оЛНП, анти-оЛНП и адипонектина у больных с ОА патогенетически связано с прогрессированием заболевания. В экспериментах на культуре суставных хондроцитов крыс было показано, что оЛНП и анти-оЛНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель суставных хондроцитов [7]. Увеличение уровня оЛНП и анти-оЛНП губительно действует на биополимеры, входящие в состав клеточных мембран околосуставных тканей и хряща, вызывая их повреждение. В недавних проведенных исследованиях была продемонстрирована связь между уровнем адипонектина и интенсивностью метаболизма в суставном хряще [2]. Было показано, что хондроциты человека и крыс имеют функциональные рецепторы к адипонектину (AdipoRs), а высокий его уровень является фактором, защищающим хондроциты от повреждения [4]. Снижение концентрации адипонектина способствует увеличению

уровней интерлейкина-6 и металлопротеиназ в культуре хондроцитов крыс [2]. Можно предположить, что оЛНП, анти-оЛНП и адипонектин являются новыми важными элементами в гомеостазе суставного хряща, а нарушение их обмена при дегенеративно-дистрофических болезнях суставов, прежде всего при ОА, можно рассматривать как новый патогенетический механизм этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышенный уровень оЛНП был обнаружен у 60 % больных с ОА, анти-оЛНП у 29 %. Пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови был обнаружен у 35,4 % пациентов с ОА. Для больных с ОА, имеющих высокий уровень оЛНП, анти-оЛНП, пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови, были характерны более тяжелые формы заболевания и быстрое прогрессирование ОА. Можно предположить наличие патогенетической связи между уровнем оЛНП, анти-оЛНП, адипонектином и тяжестью течения ОА. Это дает возможность по-новому увидеть взаимосвязь между ожирением и ОА и по-новому взглянуть на перспективы лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В. А. // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 5—8.
2. Chen T. H., Chen L., Hsieh M. S., et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762, № 8. — P. 711—718.
3. Chen X. P. // Chin. Med. J. (Engl.). — 2007. — Vol. 120, № 5. — P. 421—426.
4. Filkova M., Liskova M., Hulejova H., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2009 — Vol. 68, № 2. — P. 295—296.
5. Gegout P. P., Francin P. J., Mainard D., et al. // Joint Bone Spine. — 2008 — Vol. 75, № 6. — P. 669—671.
6. Lago R., Gomez R., Otero M., et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2008 — Vol. 16, № 9. — P. 1101—1109.
7. Nakagawa T., Yasuda T., Hoshikawa H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2002. — Vol. 299, № 1. — P. 91—97.

Контактная информация:

Заводовский Борис Валерьевич — д. м. н., зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, e-mail: boris_zavodovsky@mail.ru