Характеристика функціонального стану периферичних артерій в умовах хронічного системного запалення у хворих на остеоартроз із супутнім метаболічним синдромом

В.М. Коваленко, А.С. Козлюк

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: системне запалення, оксидантний стрес, ендотеліальна дисфункція, остеоартроз, метаболічний синдром

На сьогодні не викликає сумнівів домінантна роль захворювань атеросклеротичного походження в структурі серцево-судинної патології. Крім того, тривалий латентний перебіг атеросклерозу часто призводить до дестабілізації та розвитку гострих станів з високою інвалідизацією та смертністю. За таких умов важливим є раннє виявлення та своєчасна корекція чинників ризику для запобігання розвитку судинних «катастроф».

Загальновизнано, що атеросклероз – це поліетіологічний процес. У літературі описано більше 250 чинників ризику і кілька десятків гіпотез його виникнення та прогресування. Проте жоден із цих факторів не обов'язковий для розвитку атеросклеротичного процесу, та жодна гіпотеза не є загальноприйнятою і повністю доведеною. Відомо, що атеросклероз виникає як в осіб з гіперхолестеринемією, артеріальною гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом, так і в осіб без них.

В умовах відсутності єдиної думки про основний причинний фактор атерогенезу та як альтернатива холестериновій теорії широкої підтримки в наукових колах набула теорія системного запалення в розвитку атеросклерозу. Підставою її розвитку стало накопичення великої кількості даних про зв'язок між активністю системного запалення та збільшенням кількості серцево-судинних і церебральних подій [5, 9, 18]. Згідно з думкою сучасних провідних учених, наявність системного запалення може поєднувати між собою різні ланки атерогенезу, пояснювати багато суперечностей в його патогенезі та безпосередньо брати участь в його ініціації.

Значущість запального компоненту в розвитку серцево-судинної патології підтверджується результатами клінічних та експериментальних досліджень. Так, в одному з них виявлено, що зростання вмісту інтерлейкіну(ІЛ)-6 у крові є достовірною прогностичною ознакою підвищеного ризику розвитку інфаркту міокарда навіть у здорових чоловіків [19]. В іншому проспективному дослідженні при обстеженні 253 відносно здорових жінок встановлено, що в осіб з рівнем ІЛ-18 у верхньому квартилі ризик розвитку ішемічної хвороби серця був у 2,63 разу вищим порівняно з таким у нижньому квартилі. При цьому, кореляційних зв'язків між рівнем ІЛ-18 та вмістом загального холестерину (ЗХС), холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на початку дослідження не виявлено. Разом з тим, в осіб з поєднанням високих рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІЛ-18 ризик розвитку ішемічної хвороби серця зростав у 6,29 разу [10]. За результатами цих та багатьох інших досліджень, хронічне запалення, яке виявляється зі зростанням вмісту циркулюючих білків гострої фази, віднесли до переліку важливих прогностичних факторів серцево-судинного ризику [13, 20, 23].

На цей час розвиток атеросклеротичного процесу в судині розглядають у рамках теорії «відповіді на пошкодження», згідно з якою в місці пошкодження ендотелію розвиваються адгезія і

Козлюк Аліна Сергіївна, лікар-кардіолог
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. E-mail: alina.kozlyuk@gmail.com

© В.М. Коваленко, А.С. Козлюк, 2014

діапедез моноцитів з утворенням пінистих клітин та подальшою міграцією в інтиму і проліферацією гладеньком'язових клітин у стінці судини [21]. Більшість учених схильні пояснювати атерогенний вплив чинників ризику через розвиток запального процесу як універсальної відповіді запальних клітин крові та ендотеліоцитів з подальшим запуском каскаду імунних реакцій і пошкодження стінки артерії [2]. У цьому суттєву участь беруть медіатори запалення, здатні як прямо, так і опосередковано змінювати функціональні й структурні властивості стінки артерії [15].

У результаті більш поглиблених експериментальних досліджень виявлено, що дія ліпопротеїнів – це один із чинників порушення функціональних властивостей ендотелію, втрати його протизапальних та антиатерогенних властивостей. Відомо, що навіть при інтактному ендотелії в субендотеліальний простір можуть проникати та накопичуватися високоатерогенні аномальні ЛПНЩ – їх так звані маленькі щільні частинки [1]. Виражене зростання їх концентрації спостерігають в умовах підвищеної інтенсивності оксидантного стресу – ефекторного механізму системного запалення, на тлі активації запальних клітин та вивільнення активних форм кисню. Відомий факт: проатерогенний потенціал мають не нативні, а модифіковані ліпопротеїни, навіть мінімально окиснені, які виникають в умовах системного запалення і беруть активну участь у розвитку ендотеліальної дисфункції на початкових етапах атерогенезу [17]. Накопичуючись у судинній стінці, окиснені ЛПНЩ стимулюють продукцію факторів росту, хемокінів, молекул адгезії, зумовлюючи таким чином розвиток ендотеліальної дисфункції та проліферацію гладеньком'язових клітин [4].

У здорових осіб ендотелій судин відповідає за низку важливих процесів, серед яких регуляція тонусу артерії, процесів проліферації гладеньком'язових клітин, пригнічення гіперкоагуляції та запалення. Одним із важливих антиатерогенних механізмів є виділення судинною стінкою оксиду азоту (NO) – основного вазодилататорного, антипроліферативного та антитромбогенного фактора у відповідь на зростання напруження зсуву на тлі зростання швидкості кровотоку [3, 12, 14].

В умовах оксидантного стресу зростання кількості вільних пероксидів призводить до зниження кількості активного NO та збільшення вмісту пероксинітриту ($ONOO^-$) [8]. Високі токсичні концентрації $ONOO^-$ індукують апоптоз, посилюють продукцію тромбоксану, лейкотрієнів та пригнічують синтез простацикліну [7]. Крім того, пероксинітрит бере участь у модифікації ХС ЛПНЩ, чим запускає й інші механізми пошкодження судинної стінки. Подібно впливають на синтез NO і багато цитокінів, зокрема ІЛ-1β, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини α [16, 24]. Ще на ранніх етапах атерогенезу ці фактори викликають порушення нормального функціонування ендотеліального покриву, пригнічення його захисних механізмів та біодоступності оксиду азоту.

Значущість автоімунного запалення в розвитку ендотеліальної дисфункції з подальшим атеросклеротичним ураженням судини підтверджено результатами експериментального дослідження, проведеного на мишах з генетичним дефіцитом рецепторів Fc, яких утримували протягом 10 днів на високоліпідній дієті. Як у контрольній, так і в дослідній групах відзначено однакове підвищення рівня ЗХС крові, проте зростання вмісту супероксидрадикалу та порушення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) спостерігали лише в контрольних мишей з наявністю рецепторів Fc [22], що свідчить про беззаперечну роль імунної запальної відповіді та продуктів оксидації в розвитку ендотеліальної дисфункції судин.

Таким чином, захворювання, що супроводжуються персистенцією хронічного системного запального процесу, можуть закономірно асоціюватися з вираженим пошкоджувальним впливом на судинну стінку та зростанням атерогенного потенціалу ліпопротеїнів крові. Зокрема, відомо про ранній розвиток кардіальної патології в пацієнтів з хронічним ураженням суглобів, що супроводжується активацією системного запалення різної градації, навіть за відсутності інших традиційних чинників ризику. Крім того, в клінічній практиці спостерігають часте поєднання уражень опорно-рухового апарату запального походження з комплексом проатерогенних метаболічних порушень, відомим як метаболічний синдром (МС) [11].

Дані вітчизняної та зарубіжної літератури про значний вплив маркерів запалення на розвиток атеросклерозу стали основою проведення нашого дослідження, в якому у хворих на остеоартроз із супутнім МС визначали ступінь вираження та характер впливу персистенції хронічного запалення на порушення функціональ-

ного стану артеріального русла та ранні вияви атерогенезу.

Мета дослідження – визначити наявність та характер залежності між інтенсивністю системного запалення і вазорегулювальною функцією ендотелію судин у хворих на остеоартроз із супутнім метаболічним синдромом.

Матеріал і методи

Обстежено 71 хворого на остеоартроз із супутнім МС: 29 жінок віком у середньому (39,8±3,6) року та 42 чоловіків віком у середньому (42,5±2,5) року. Всі обстежені перебували на лікуванні в стаціонарі відділення некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період з 2011 до 2014 р. Остеоартроз діагностували на підставі клінічних та рентгенологічних критеріїв. Середня тривалість захворювання на остеоартроз становила (4,8±1,2) року. Наявність МС визначали за критеріями Міжнародної федерації діабету 2004 р. В усіх пацієнтів як компонент МС реєстрували підвищення артеріального тиску (АТ). У дослідження не залучали пацієнтів з клінічними ознаками ішемічної хвороби серця, церебрального атеросклерозу, цукровим діабетом 2-го типу та тяжкою неконтрольованою артеріальною гіпертензією. В усіх хворих на момент їх участі в дослідженні не спостерігали ознак активного запального процесу в суглобах. На момент обстеження пацієнти отримували стандартну антигіпертензивну терапію (еналаприл у дозі 5 мг двічі на добу) та не отримували протизапального лікування в період обстеження і протягом 3 міс до нього. Контрольну групу становили 25 практично здорових осіб віком у середньому (40,4±2,1) року.

Усім пацієнтам проводили забір венозної крові для оцінки прозапального статусу: визначали рівень С-реактивного протеїну (СРП), активність моноцитів за вмістом внутрішньоклітинного малонового діальдегіду (МДА), процеси вільнорадикального окиснення ліпідів (за вмістом МДА у плазмі крові), активність ренін-ангіотензинової системи (за активністю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)). Крім того, оцінювали показники ліпідного обміну: визначали рівні ЗХС, тригліцеридів (ТГ) та основних класів ліпопротеїнів у крові – ЛПНЩ, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також розраховували індекс атерогенності (ІА) за формулою:

$$IA = ТГ / ХС\ ЛПВЩ.$$

Лабораторне обстеження виконували в лабораторії відділу патофізіології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Допплерівське обстеження периферичних судин здійснювали на апараті Imagic-5000 (Kontron Medical, Франція) за допомогою лінійного датчика з частотою 7 МГц у триплексному режимі (В-режим, кольорове допплерівське картування потоку, спектральний аналіз допплерівського зсуву частот).

Вазорегулювальну функцію ендотелію вивчали на плечовій артерії з вимірюванням діаметра артерії та швидкості кровотоку. Вимірювання первинно проводили в положенні лежачи після 15 хв перебування в спокої та повторно за тих само умов після 5 хв компресії плеча манжеткою сфігмоманометра за методикою D. Celermajer: з використанням АТ у середньому 250 мм рт. ст., або такого, що перевищував показник систолічного АТ не менш ніж на 40–50 мм рт. ст. [6]. Реакцію ендотелію плечової артерії оцінювали як відношення різниці між діаметром у спокої та під час гіперемії до діаметра у спокої. Збільшення просвіту плечової артерії менш ніж на 10 % або виникнення вазоконстрикції після компресії вважали виявами ендотеліальної дисфункції. Враховуючи складнощі у порівнянні результатів, коли в одних хворих значно зростала швидкість кровотоку та не спостерігали достовірної зміни діаметра артерії, а в інших – достовірно менше змінювався діаметр артерії при порівнюваних швидкостях, нами було застосовано уніфікований показник – коефіцієнт чутливості артерії до напруження зсуву на ендотелії, що характеризує її здатність до ендотелійзалежної дилатації.

Напруження зсуву (τ) вираховували за формулою:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

де η – в'язкість крові (в середньому 0,05 Пз), V – максимальна швидкість кровотоку, D – діаметр артерії.

За цією формулою можна визначити початкове напруження зсуву (τ_0) та напруження зсуву за реактивної гіперемії (τ_1). Знаючи зміну стимулу – напруження зсуву та відповідну йому зміну діаметра артерії, можна вирахувати чутливість плечової артерії до напруження зсуву (К):

$$K = (\Delta D / D_0) / (\Delta\tau / \tau_0).$$

Крім того, в пацієнтів вимірювали товщину комплексу інтима – медіа (КІМ) загальної сонної артерії по задній стінці, в точці на 1,5 см проксимальніше від рівня її біфуркації.

Отримані результати опрацьовували статистично із застосування пакета Microsoft Excel шляхом обчислення середньої арифметичної (M) та похибки середньої арифметичної (m). Достовірність різниці показників визначали за допомогою критерію достовірності P, розрахованого на підставі t-критерію Стьюдента. Різницю показників на різних термінах дослідження вважали достовірною при P<0,05. Для виявлення зв'язків між показниками застосовано парний кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

За результатами обстеження в пацієнтів з остеоартрозом та супутнім МС виявлено значно більш виражену активність процесів системного запалення та оксидантного стресу порівняно з контрольною групою *(рис. 1)*. Так, рівень СРП – маркера системного запалення та одного з найважливіших білків гострої фази – у хворих дослідної групи перевищував такий у здорових пацієнтів у 5,6 разу: (7,03±0,71) мг/л у дослідній групі порівняно з (1,25±0,10) мг/л у контрольній групі (P<0,001). Крім того, в дослідній групі відзначено втричі вищі рівні МДА у циркулюючих моноцитах ((3,61±0,46) порівняно з (1,21±0,09) мкмоль/мг білка, P<0,001), що свідчило про високу активність моноцитів крові.

Висока активність системного запалення в цих пацієнтів супроводжувалася наявністю оксидантного стресу, про що свідчили в 3,8 разу вищі концентрації в крові МДА – кінцевого продукту вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів дослідної групи порівняно зі здоровими особами: відповідно (3,40±0,12) та (0,89±0,05) мкмоль/л (P<0,001).

Одним із важливих чинників, що визначав інтенсивність запалення і вільнорадикального окиснення у хворих на остеоартроз із супутнім МС, був у 3,17 разу вищий рівень активності АПФ: (51,21±2,19) порівняно з (16,12±2,77) мккат/л в осіб контрольної групи (P<0,001). Крім того, в дослідній групі спостерігали на 32 % нижчий рівень активності каталази – важливого антиоксидантного ферменту – (6,93±0,73) порівняно з (10,11±0,38) мккат/л у контрольній групі (P<0,001).

На тлі прозапального статусу в пацієнтів з остеоартрозом та супутнім МС спостерігали виражені порушення ліпідного обміну у вигляді проатерогенної дисліпідемії, серед важливих ознак якої був вміст ТГ та ХС ЛПДНЩ, підвищений на 85 % порівняно з показниками осіб контрольної групи: відповідно (2,65±0,31) та (1,20±0,14) ммоль/л порівняно з (1,42±0,09) та (0,65±0,02) ммоль/л (P<0,001). Ці зміни

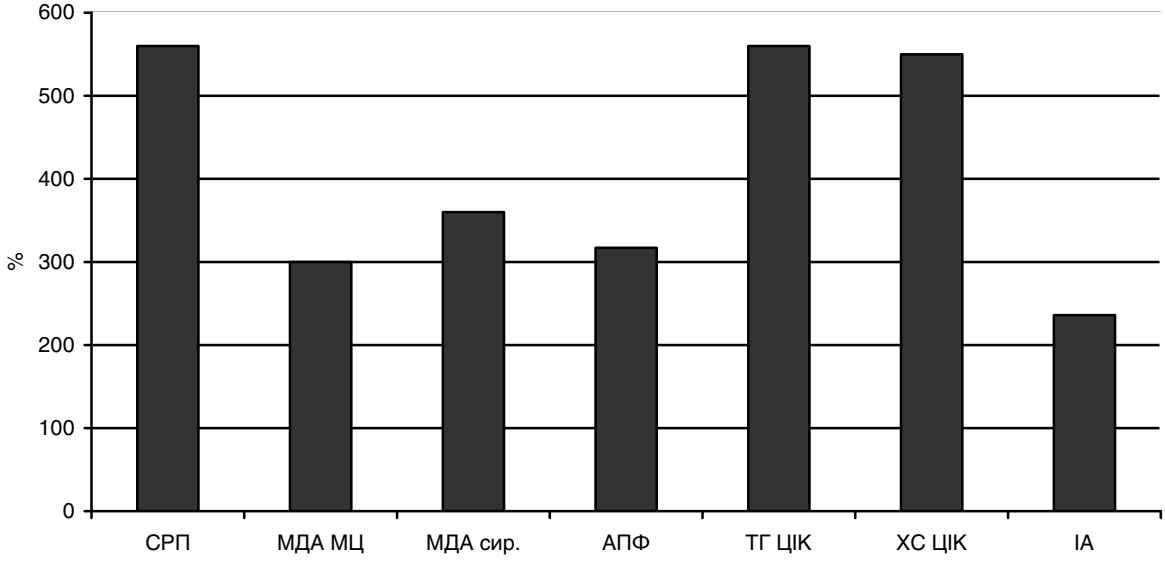

Рис. 1. Показники прозапального статусу у хворих на остеоартроз із супутнім МС порівняно зі здоровими (P<0,05). За початок відліку (0) на графіку взято значення здорових осіб.

поєднувалися зі зниженим на 30 % рівнем ХС ЛПВЩ у групі пацієнтів з остеоартрозом: (0,950±0,018) порівняно з (1,36±0,07) у контрольній групі (P<0,001). Крім того, вищим у групі пацієнтів з остеоартрозом та супутнім МС був рівень ЗХС: (6,51±0,29) порівняно з (5,00±0,22) ммоль/л у осіб контрольної групи (P<0,001). Закономірно більшим у пацієнтів дослідної групи був індекс атерогенності: 1,68±0,09 порівняно з 0,71±0,19 в осіб контрольної групи (P<0,001).

Окрім кількісних змін ліпопротеїнів крові, відзначено і якісні їх зміни у вигляді атерогенної модифікації. Модифіковані ліпопротеїни мали антигенні властивості та викликали розвиток імунної реакції з їх входженням до складу циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), про що свідчили значно вищі концентрації ХС та ТГ у ЦІК. Так, концентрації ХС у ЦІК та ТГ у ЦІК у пацієнтів дослідної групи перевищували відповідно в 5,5 та 5,6 разу показники здорових осіб: відповідно (70,61±4,09) порівняно з (12,8±0,8) мг/дл та (58,0±3,5) порівняно з (10,8±0,8) мг/дл (P<0,001).

Паралельно з високою активністю прозапального статусу та проатерогенними змінами ліпідного складу крові в пацієнтів з остеоартрозом та супутнім МС спостерігали порушення функціональних властивостей, а також початкові органічні зміни периферичних артерій *(рис. 2)*. За результатами вимірювання діаметра та швидкості кровотоку в плечовій артерії у спокої достовірних відмінностей між дослідною та контрольною групами не виявлено: (3,84±0,76) мм та (61,12±3,22) см/с порівняно з (3,77±0,69) мм та (65,24±4,18) см/с у контрольній групі (P>0,05). При проведенні проби з реактивною гіперемією в групі пацієнтів з остеоартрозом та супутнім МС відзначено виражене ЕЗВД: (5,35±0,34) порівняно з (13,18±0,36) % в осіб контрольної групи (P<0,001), а також на 21 % менший приріст пікової систолічної швидкості порівняно з групою контролю, що свідчить про наявність вираженої ендотеліальної дисфункції плечової артерії та дилататорного резерву в судинах прекапілярного русла. Як результат – порушення продукції ендотелієм судини вазоактивних молекул у відповідь на зростання швидкості потоку крові та напруження зсуву, в дослідній групі коефіцієнт чутливості артерії до напруження зсуву (К) був на 40 % нижчим порівняно з контрольною групою (відповідно 0,0520±0,0024 та 0,0840±0,0052, P<0,001). Крім того, в цих пацієнтів спостерігали ранні вияви органічного ураження атеросклерозом артеріальної стінки, що виявлялося на 55 % більшою товщиною КІМ загальної сонної артерії ((0,930±0,014) порівняно з (0,600±0,031) мм, P<0,001) та порушенням диференціації його на шари.

Значущість хронічного запального процесу в порушенні нормальної вазорегулювальної функції ендотелію підтвердилася результатами

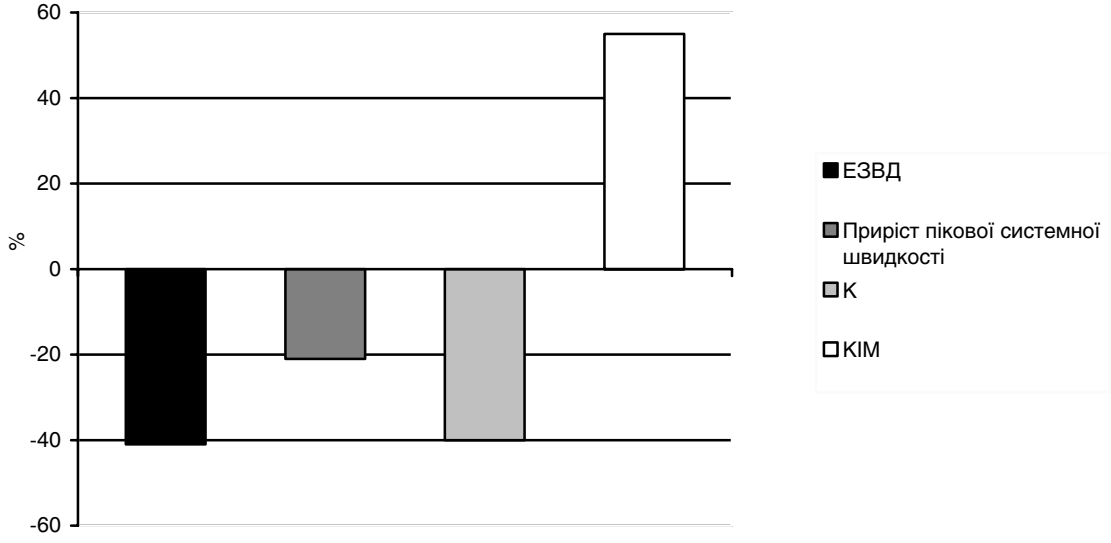

Рис. 2. Функціональний стан периферичних артерій у хворих на остеоартроз із супутнім МС порівняно зі здоровими (P<0,05). За початок відліку (0) на графіку взято значення здорових осіб.

проведеного парного кореляційного аналізу. Так, встановлено тісний прямий зв'язок між концентрацією СРП та коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву на ендотелії (r=0,89; P<0,01), а також ступенем вираження ЕЗВД (r=0,89; P<0,01). Крім того, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ступенем ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією та концентрацією АПФ крові (r=–0,7; P<0,01) і МДА сироватки крові (r=–0,52; P<0,05). Зв'язків між ступенем вираження ЕЗВД плечової артерії, коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву на ендотелії та рівнем загального ХС не встановлено, проте спостерігали зворотний кореляційний зв'язок між ступенем вираження розширення плечової артерії та концентрацією ХС у ЦІК (r=–0,54; P<0,05) і ТГ у ЦІК (r=–0,6; P<0,05), що підтверджує виражений проатерогенний потенціал та пошкоджувальну дію на ендотелій ліпопротеїнів, модифікованих в умовах системного запалення.

Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ, концентрацією СРП (r=0,66; P<0,05) та рівнем АПФ у плазмі крові (r=0,5; P<0,05), що свідчить не лише про активний проатерогенний вплив запального компонента на ендотеліальний покрив артерії, а і про його важливу роль в атеросклеротичному ремоделюванні більш глибоких її шарів.

Висновки

1. У пацієнтів з остеоартрозом та супутнім метаболічним синдромом спостерігали персистентне підвищення вмісту циркулюючих прозапальних факторів та інтенсивності оксидантного стресу поза періодом клінічно вираженого запального процесу в суглобах. Також реєстрували проатерогенну дисліпідемію, важливими ознаками якої були підвищення рівня тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності крові та атерогенна модифікація ліпопротеїнів.

2. Виявлено зниження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та її чутливості до напруження зсуву на ендотелії, що свідчить про зниження продукції та антиатерогенного впливу оксиду азоту.

3. Хронічне системне запалення і, як його наслідок, зростання концентрації модифікованих ліпопротеїнів є однією з важливих причин порушення функціонального стану на макросудинному рівні із пригніченням антиатерогенного потенціалу та вазорегулювальної активності ендотелію поряд із мікросудинними порушеннями та зменшенням дилататорного резерву.

4. Встановлено чітку залежність меж ремоделюванням судинної стінки, ступенем вираження запалення та активації ренін-ангіотензинової системи, що виявлялося чіткою асоціацією товщини комплексу інтима – медіа, порушення диференціації його шарів з концентрацією С-реактивного протеїну і активністю ангіотензинперетворювального ферменту.

Література

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.– СПб.: Питер Ком, 1999.– 512 с.
2. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия.– 2000.– № 4.– С. 3–10.
3. Anderson T.J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction // Heart Failure Reviews.– 2003.– Vol. 8.– P. 71–86.
4. Blake G.J., Otvos J.D., Rifai N., Ridker P.J. Low-density lipoprotein particle cardiovascular disease in women // Circulation.– 2002.– Vol. 106.– P. 1930–1937.
5. Bos M.J., Schipper C.M., Koudstaal P.J. et al. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 1591–1598.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340.– P. 1111–1115.
7. Chartrain N.A., Geller D.A., Koty P.P. et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene // J. Biol. Chem.– 1994.– Vol. 269.– P. 6765–6772.
8. Chartrain N.A., Geller D.A., Koty P.P. et al. Molecularcloning, structure, andchromosomallocalizationofthehumaninduciblenitricoxidesynthasegene // J. Biol. Chem.– 1994.– Vol. 269.– P. 6765–6772.
9. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 350.– P. 1387–1397.
10. Everettabcd B.M., Bansale S., Rifaif N. et al. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women // Atherosclerosis.– 2009.– Vol. 202.– P. 282–288.
11. Festa A., Dagostino R., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome – The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 42–47.
12. Guzik T.J., West N.E.J., Black E. et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase // Circulat. Res.– 2000.– Vol. 86.– P. 85–90.
13. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, andcoronaryarterydisease // New Engl. J. Med.– 2005.– Vol. 352.– P. 1685–1695.
14. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Invest.– 1997.– Vol. 19.– P. 23–27.
15. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids:

focus on inflammation // Eur. Heart J.– 1999.– Vol. 1 (Suppl. T).– P. 19–26.
16. Lamas S., Marsden P.A., Li G.K. et al. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform // Proc Natl Acad Sci USA.– 1992.– Vol. 89.– P. 6348–6352.
17. Noll G., Luscher T.F. Influence of lipoproteins of endothelial function // Thromb Res.– 1994.– Vol.74.– S45-S54.
18. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // New Engl. J. Med.– 2005.– Vol. 352.– P. 20–28.
19. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // Circulation.– 2000.– Vol. 101.– P. 1767–1772.
20. Ridker P.M., Wilson P.W.F., Grundy S.M. Should C-reactive protein beadded to metabolic syndrome and to assessmen to global cardiovascular risk? // Circulation.– 2004.– Vol. 109.– P. 2818–2825.
21. Ross R., Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis.– Science, 1976, 193.– P. 1094–1100.
22. Sumiyoshi K., Mokumo H., Lesaki T. et al. Deletion of the Fc receptors – chain preserves endothelial function affected by hypercholesterolemia in mice fed on a high-fat diet // Cardiovasc. Res.– 2008.– Vol. 80.– P. 463–470.
23. Willerson J.T., Ridker P.M. Inflammationas a cardiovascular risk factor // Circulation.– 2004.– Vol. 109.– P. 2–10.
24. Yoshizumi M., Perrella M.A., Bumett J.C., Lee M.-E. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life // Circulat Res.– 1993 – Vol.73 – P. 205–209.

Надійшла 12.04.2014 р.

Характеристика функционального состояния периферических артерий в условиях хронического системного воспаления у больных остеоартрозом с сопутствующим метаболическим синдромом

В.Н. Коваленко, А.С. Козлюк

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – определить наличие и характер зависимости между интенсивностью системного воспаления и вазорегулирующей функцией эндотелия сосудов у больных остеоартрозом (ОА) с сопутствующим метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включен 71 больной, обследование проводили однократно. Группу контроля составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. У всех пациентов оценивали показатели провоспалительного статуса, процессов свободнорадикального окисления липидов, активности ренин-ангиотензиновой системы. Исследовали функциональное состояние и органические изменения периферических артерий.

Результаты. У пациентов с ОА и МС отмечена значительно более выраженная активность процессов системного воспаления и интенсивности оксидантного стресса по сравнению с группой контроля: наблюдали более высокие уровни С-реактивного протеина (СРП) – в 5,6 раза, малонового диальдегида (МДА) – в 3,8 раза, активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – в 3,17 раза (P<0,001). Как результат возрастания активности воспалительного процесса отмечена модификация липопротеинов и увеличение их атерогенного потенциала (концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) превышали показатели у здоровых в 5,5 и 5,6 раза соответственно, P<0,001). Регистрировали снижение выраженности эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и коэффициента чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии (К) на 40 % (P<0,001). Кроме того, достоверно выше была и толщина комплекса интима – медиа (КИМ). Выявлена тесная прямая связь между концентрацией СРП и К (r=0,89; P<0,01), ЭЗВД (r=0,89; P<0,01), толщиной КИМ (r=0,66; P<0,05). Кроме того, установлена обратная корреляционная связь между степенью ЭЗВД и активностью АПФ крови (r=–0,7; P<0,01), МДА сыворотки (r=–0,52; P<0,05). Регистрировали обратную корреляционную связь между выраженностью ЭЗВД плечевой артерии и концентрацией ХС в ЦИК (r=–0,54; P<0,05) и ТГ в ЦИК (r=–0,6; P<0,05).

Выводы. Снижение выраженности ЭЗВД плечевой артерии и ее чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии свидетельствовало о снижении биодоступности и антиатерогенного влияния оксида азота. Установлено, что хроническое системное воспаление и, как его следствие, возрастание концентрации модифицированных липопротеинов, является одной из важнейших причин нарушения функционального состояния на макрососудистом уровне с угнетением антиатерогенного потенциала и вазорегулирующей активности эндотелия вместе с микрососудистыми нарушениями и уменьшением дилататорного резерва эндотелия сосудов и угнетения его антиатерогенного потенциала. Установлена ассоциация толщины КИМ, нарушения его дифференциации на слои с концентрацией СРП и активностью АПФ.

Ключевые слова: системное воспаление, оксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция, остеоартроз, метаболический синдром.

Characteristics of the peripheral arteries functional state under chronic systemic inflammation in patients with osteoarthrosis and concomitant metabolic syndrome

V.M. Kovalenko, A.S. Kozlyuk

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to study the dependence between systemic inflammation and endothelial function in patients with osteoarthrosis (OA) and concomitant metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 71 patients with OA and concomitant MS and 25 healthy subjects were examined. C-reactive protein (CRP), intracellular malondialdehyde (MDA), monocytes activity (MC), oxidative stress intensity (MDA in serum), renin angiotensin system activity with measurement of angiotensin converting enzyme activity (ACE act.) were studied. In addition, we studied lipid metabolism parameters, such as cholesterol (Chol.), triglycerides (Tg.), classes of lipoproteins and their atherogenic potential (concentrations of Chol. in circulating immune complex (CIC) and Tg in CIC). Besides, we studied flow mediated vasodilation (FMD), parameters of brachial artery and carotid intima-media thickness (CIMT).

Results. In patients with OA and MS CRP level was 5.6 times elevated and ACE activity was 3.17 times higher ($p<0,001$). MDA MC level and MDA serum level were 3,1 and 3.8 times higher, respectively, compared to the control group ($P<0.001$). Besides, in patients with OA and MS lipid metabolism violation was detected, shown by elevated levels of Tg. and Chol. Tg. and Chol. concentrations in CIC were 5.6 and 5.5 times higher compared to the control group ($P<0.001$). High activity of inflammatory reactions and oxidative stress was accompanied with 40 % reduction FMD of brachial artery ($P<0.001$). Besides, CIMT was 55 % elevated ($P<0.001$).

Conclusion. In patients with OA and concomitant MS persisting elevation of inflammatory markers and oxidative stress intensity, atherogenic dyslipidemia and blood lipids peroxidation were found. In association with chronic low-intensity inflammation in patients with OA and MS reduction of FMD was found. Chronic systemic inflammation and elevation of modified lipoproteins play important role in endothelial dysfunction of arterial vessels.

Key words: systemic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, osteoarthrosis, metabolic syndrome.