

Нисула Т.Д.,
Бичков О.А.

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. У статті наведені дані про зміни показників ліпідного обміну, рівня про- та протизапальних цитокінів, системного імунітету у пацієнтів з есенціальною гіпертензією та при поєднанні її з остеоартрозом.
Ключові слова: есенціальна гіпертензія, остеоартроз, ліпідний обмін, цитокіни, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.

Вступ. Проблему серцево-судинних захворювань в наш час справедливо називають епідемією XX–XXI сторіччя. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) складають понад 50% від усіх випадків інвалідизації населення працездатного віку, а провідне місце в структурі ССЗ займає есенціальна гіпертензія (ЕГ), поширеність якої неухильно щорічно зростає [6]. В той же час однією з основних причин втрати працездатності в дорослому віці є остеоартроз (ОА) – найбільш відоме захворювання суглобів у світі, що найчастіше зустрічається, а його розповсюдженість має вікову залежність. Так, багато дослідників вважає, що вже в 2020 році на ОА буде хворіти 71% населення старше 65 років [5].

В медичних публікаціях останніх років все частіше зустрічаються дані, що пацієнти, які страждають на ОА, мають більш високий ризик розвитку ССЗ та більш високий рівень загальної смертності порівняно з популяцією. Це пояснюється зниженням фізичної активності пацієнтів на фоні ураження суглобів нижніх кінцівок та коморбідністю захворювань – наявність двох та більше синдромів чи захворювань у одного пацієнта, патогенетично пов'язаних між собою або співпадаючих за часом. Встановлено, що ОА відноситься до захворювань з високою коморбідністю та найбільш часто поєднується з артеріальними гіпертензіями, а саме з есенціальною артеріальною гіпертензією, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом, хронічним обструктивним захворюванням легень, захворюваннями шлунково-кишкового тракту [1,4].

Багатьма дослідниками встановлено, що у хворих на ОА ССЗ спостерігаються більше ніж в 50% випадків. Це пояснюється наявністю спільних факторів ризику для ОА та ССЗ – вік, надлишкова маса тіла, спадковість, мета-

болічні порушення (підвищений рівень холестерину, толерантність до глюкози, цукровий діабет). Серед ССЗ остеоартроз найчастіше поєднується з есенціальною гіпертензією. Так, проведений аналіз літературних джерел Medline з 1966 по 2005 рр. показав, що поєднання ОА та ЕГ відмічається майже у 65% пацієнтів із ОА у популяції та у 80% пацієнтів із ОА у віці понад 80 років, які потребують артропластики колінних суглобів [4,7].

Мета – вивчити особливості ліпідного обміну, стан системного імунітету, рівень про- та протизапальних цитокінів та їх роль у перебігу есенціальної гіпертензії та при її поєднанні з остеоартрозом.

Матеріали та методи дослідження. Всього було обстежено 84 хворих віком від 42 до 77 років (середній вік – 56,8±7,6 років), з них 36 чоловіків та 58 жінок, які склали основну групу. В дизайн дослідження були включені пацієнти з ЕГ II стадії без ОА (35 хворих) та при поєднанні ЕГ із ОА (49 пацієнтів). Діагноз ЕГ та її стадію встановлювали згідно до Наказу №436 від 03.07. 2006 року та згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України 2008, 2010 рр. [2]. Діагноз ОА виставлявся у відповідності до діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2000р.) та згідно до Наказу № 676 від 12.10. 2006р. [3]. Рентгенологічну стадію ОА визначали за критеріями Kellgren та Lawtence, при цьому II стадія ОА зустрічалась у 67,2% обстежених пацієнтів, III – у 32,8%.

До контрольної групи ввійшло 20 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю. Хворі на ЕГ приймали антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатор рецепторів до ангіотензину II в поєднанні з β-адреноблокаторами та сечогінними. Терапія ОА включала зас-

тосування нестероїдних протизапальних препаратів – селективних та специфічних інгібіторів ЦОГ-2 та хондропротектори курсами по 1,5 – 2 місяці, 2–3 рази на рік. Всім хворим проводили комплексне обстеження, яке включало загальноклінічні та інструментальні методи обстеження, визначення вмісту загального холестерину (ЗХС) та його фракцій – ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ). Імунологічне обстеження проводилося на 1–2 день госпіталізації і включало в себе проведення тестів I та II рівнів згідно до вимог Меморандуму ВООЗ, а також визначення рівня про- та протизапальних цитокінів. Рівень про- та протизапальних цитокінів оцінювали за допомогою сертифікованих в Україні імуноферментних наборів "Вектор Бест" (Росія) за методикою, розробленою фірмою. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel", а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи дані, одержані при вивченні стану імунної системи у хворих на ЕГ II стадії та при її поєднанні із ОА, видно (табл. 1), що знижений рівень лейкоцитів в обох підгрупах хворих супроводжувався явищем відносного лімфоцитозу.

Вміст Т-лімфоцитів у пацієнтів обох підгруп був нижчим за дані у здорових осіб ($p < 0,01$), а при поєднанні ЕГ із ОА він відрізнявся і від аналогічних даних у хворих на ЕГ.

Відсотковий рівень CD4+ лімфоцитів в підгрупах обстежених хворих достовірно не відрізнявся, проте у пацієнтів із ЕГ та супутнім ОА він був на 10,73 % нижче за дані у хворих на ЕГ та на 17,36 % – від їх вмісту у здорових осіб ($p < 0,01$).

Вміст субпопуляції CD8+лімфоцитів у хворих на ЕГ із супутнім ОА склав 81,4 % від норми та був нижче на 32,90 % за дані у хворих на ЕГ, рівень якої на 21,30 % перевищував дані здорових осіб ($p < 0,01$), що супроводжувалося зниженням імунорегуляторного індексу в I підгрупі хворих як відносно даних у II підгрупі так і аналогічного рівня у здорових осіб ($p < 0,01$).

Для всіх хворих, як на ЕГ, так і при її поєднанні з ОА, був притаманний В-лімфоци-

ТАБЛИЦЯ 1

СТАН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЕГ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ОА (M + m)

Імунологічні показники	Хворі на ЕГ (n =35)	Хворі на ЕГ із супутнім ОА (n =49)	Контрольна група (n =20)
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$4,15 \pm 0,21^*$	$3,61 \pm 0,25^*$	$7,76 \pm 0,82$
Лімфоцити, %	$42,30 \pm 1,15^*$	$51,48 \pm 2,05^{***}$	$31,64 \pm 1,59$
CD3 ⁺ лімфоцити, %	$58,43 \pm 1,45^*$	$48,31 \pm 1,19^{***}$	$65,85 \pm 3,29$
CD4 ⁺ лімфоцити, %	$30,76 \pm 1,52$	$27,46 \pm 1,10^*$	$33,23 \pm 1,67$
CD8 ⁺ лімфоцити, %	$26,08 \pm 1,30^*$	$17,49 \pm 0,87^{***}$	$21,50 \pm 1,05$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,18 \pm 0,07^*$	$1,57 \pm 0,08^{***}$	$1,81 \pm 0,09$
CD22 ⁺ лімфоцити,%	$39,28 \pm 1,13^*$	$40,61 \pm 1,23^*$	$24,03 \pm 1,25$
CD16 ⁺ лімфоцити,%	$16,21 \pm 0,67^*$	$15,64 \pm 0,71^*$	$18,90 \pm 0,95$
CD25 ⁺ лімфоцити,%	$12,63 \pm 0,61$	$19,62 \pm 0,89^{***}$	$13,80 \pm 0,69$
HLA-DR ⁺ лімфоцити,%	$12,83 \pm 0,64$	$16,39 \pm 0,75^{***}$	$12,30 \pm 0,61$
CD95 ⁺ лімфоцити,%	$4,18 \pm 0,23^*$	$4,95 \pm 0,36^*$	$3,04 \pm 0,02$
РБТЛ з ФГА, %	$78,21 \pm 2,91$	$69,32 \pm 1,85^{***}$	$80,0 \pm 4,12$
Спонтанна РБТЛ, %	$2,11 \pm 0,15$	$3,78 \pm 0,16^{***}$	$1,76 \pm 0,06$
Фагоцитарний індекс,%	$51,64 \pm 1,20^*$	$39,0 \pm 1,56^{***}$	$69,80 \pm 3,49$
Фагоцитарне число	$4,58 \pm 0,18^*$	$4,01 \pm 0,12^*$	$6,50 \pm 0,60$

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно даних контрольної групи ($p < 0,01$); ** – достовірність різниці показників між групами хворих на ЕГ та на ЕГ із супутнім ОА ($P < 0,01$); n – кількість обстежених хворих.

тоз, при якому рівень CD22+лімфоцитів перевищував дані у здорових осіб на 92,31%. Відносна кількість НК-клітин в обох підгрупах хворих була нижча за дані контрольної групи ($p < 0,01$) та не відрізнялась між підгрупами хворих. Характерною особливістю для хворих на ЕГ із супутнім ОА була висока кількість активованих лімфоцитів із фенотипом CD25+, HLA-DR+ та CD95+. Поява клітин з ранніми та пізніми маркерами активації у периферичній крові може свідчити про розвиток імунної відповіді внаслідок дії як прозапальних цитокінів (IL-1), так і СРП, який є також біологічно активним маркером. Безумовно, свій внесок у підвищення вмісту активованих субпопуляцій у хворих внесли і морфологічні зміни в органах-мішенях ЕГ – нирки, серце, судини, ураження яких супроводжується розвитком аутоімунізації до власних тканин.

В результаті проведених досліджень встановлено зниження стимульованої ФГА проліферативної активності Т-лімфоцитів та підвищення спонтанної РБТЛ у хворих на ЕГ із супутнім ОА, що можна пояснити наявністю постійного антигенного чинника із осередка запального процесу в уражених суглобах.

Фагоцитарна активність нейтрофілів в обох підгрупах хворих була достовірно нижче від даних контрольної групи ($p < 0,01$) та відрізнялась між підгрупами хворих ($p < 0,01$). Поглинальна та переварююча активність також була знижена в середньому на 20,01%.

Концентрація сироваткових Ig G, Ig A та Ig M у пацієнтів даної групи (табл. 2) змінювалась наступним чином: вірогідно нижчі рівні імуноглобулінів були виявлені у хворих на ЕГ із супутнім ОА.

У хворих на ЕГ II стадії при зниженні рівня великомолекулярних фізіологічних ЦІК з константою седиментації $>19S$ на 52,84% та на 66,15% при поєднанні ЕГ із ОА в сироватці крові спостерігалось підвищення рівня вископатогенних середньо- (відповідно на 69,08% та 84,05%) та дрібномолекулярних (на 228,52% та 373,13% відповідно) фракцій ЦІК, елімінація яких із кровотоку була порушена за рахунок зниження фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, в результаті чого спостерігалася активація патогенними ЦІК системи комплементу за альтернативним шляхом, що й сприяло підтримці запального процесу в уражених суглобах.

Проведеним нами дослідженням також встановлено, що у хворих на ЕГ із супутнім ОА спостерігаються більш виражені порушення ліпідного обміну та цитокінового статусу (табл. 3).

Аналіз даних, представлених в таблиці 3, показав, що навіть у групі хворих на ЕГ спостерігаються порушення ліпідного профілю крові, які проявилися підвищенням на 13,5% ($p < 0,05$) вмістом ЗХС, при цьому індивідуальні коливання його рівня по групі досягали максимальних величин 6,11–6,13 ммоль/л. Отримані дані обумовлені, на наш погляд, єдиними патогенетич-

ТАБЛИЦЯ 2

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЕГ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ОА (M + m)

Імунологічні показники	Хворі на ЕГ (n = 35)	Хворі на ЕГ із супутнім ОА (n = 49)	Контрольна група (n=20)
Ig G, г/л	11,65 ± 0,31	8,27 ± 0,41 *	13,80 ± 1,45
Ig A, г/л	1,16 ± 0,07 *	0,79 ± 0,05 * **	2,02 ± 0,24
Ig M, г/л	0,98 ± 0,06 *	0,68 ± 0,03 * **	1,29 ± 0,13
ЦІК великого розміру ($>19 S$), ум.од.	24,38 ± 1,09 *	17,65 ± 0,52* **	51,70 ± 3,17
ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од.	58,40 ± 2,13 *	61,76 ± 2,31 *	34,54 ± 2,02
ЦІК малого розміру ($<11 S$), ум.од.	35,94 ± 1,24 *	51,76 ± 1,72 * **	10,94 ± 1,13

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно даних контрольної групи ($p < 0,01$); ** – достовірність різниці показників між групами хворих на ЕГ та на ЕГ із супутнім ОА ($P < 0,01$); n – кількість обстежених хворих.

ними механізмами формування атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, роллю атеросклеротичних процесів у механізмах підвищення АТ та, безумовно, вимагають динамічного спостереження за такими пацієнтами, а також призначення в разі потреби не тільки дієти, але й специфічної гіполіпідемічної терапії.

В групі хворих на ЕГ із супутнім ОА виявлено значні зміни рівня ЗХС та його фракцій у порівнянні з хворими на ЕГ без ОА. Рівень ЗХС перевищував аналогічний показник в першій підгрупі хворих на 19,51% ($p < 0,001$), а в контрольній групі – на 41,4% ($p < 0,001$). Виявлено значне підвищення кількості високопатогенних фракцій ліпідів: вміст ХС ЛПНЩ перевищував показник першої підгрупи на 45,99% ($p < 0,001$), контрольної групи – на 68,7% ($p < 0,001$). Зниженим у хворих на ЕГ із супутнім ОА був рівень ХС ЛПВЩ, який складав 68,35% від аналогічного показника контрольної групи ($p < 0,001$). Таким чином, у більшості хворих – 55,0% – виявлено Іа тип гіперліпідемії, а у 30,0% – ІІ в тип.

Аналіз сироваткових маркерів запалення – прозапальних цитокінів – показав, що у пацієнтів із ЕГ без супутнього ОА спостерігається помірна вираженість процесів системного імунного запалення, при цьому встановлено вірогідне у порівнянні з показниками здорових осіб зростання вмісту ФНП- α в 2,01 рази ($p < 0,001$), ІЛ-1 β – в 2,18 разів ($p < 0,001$) та ІЛ-6 – в 2,24 разів ($p < 0,001$).

У хворих на ЕГ із супутнім ОА виявлено ви-

ражений дисбаланс цитокінового статусу за рахунок переважання прозапальних ІЛ, причому всі показники мали статистично значиму відмінність від показників у хворих на ЕГ без ОА: вміст ФНП- α був вищим за аналогічну величину здорових осіб в 2,66 рази ($p < 0,001$) та на 33,2% вищим ($p < 0,001$), ніж в І підгрупі хворих; ІЛ-1 β – відповідно в 2,65 разів ($p < 0,001$) та на 21,9% ($p < 0,001$); ІЛ-6 – в 6,4 рази ($p < 0,001$) та в 2,24 рази; ІЛ-8 – в 2,21 рази ($p < 0,001$) та в 1,25 рази. В даній групі пацієнтів виявлено компенсаторне зниження протизапального ІЛ-4 в 1,97 разів ($p < 0,001$) у порівнянні з його рівнем у здорових осіб.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ліпідного обміну та імунного статусу у хворих на ЕГ із супутнім ОА встановлено високий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та ФНП- α ($r=0,70$), ІЛ-1 β ($r=0,72$), ІЛ-6 ($r=0,78$); між вмістом ТГ та ФНП- α ($r=0,76$), ІЛ-1 β ($r=0,73$), ІЛ-6 ($r=0,76$); встановлено від'ємну кореляцію між вмістом ІЛ-4 та ЗХС ($r=-0,73$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,72$), ТГ ($r=-0,74$).

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ЕГ із супутнім ОА, поряд із порушеннями ліпідного обміну спостерігаються зміни в імунній системі, що проявляються імунозапальними та аутоімунними реакціями. Це обумовлено, в першу чергу, тим, що клітиною – мішенню при артеріальній гіпертензії є ендотеліальна клітина, яка, в той же час, має властивості і імунокомпетентної. Її пошкодження призводить до гіперлі-

ТАБЛИЦЯ 3

ВМІСТ ЛІПІДІВ ТА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ЕГ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ ІЗ ОА (М + m)

Показник	Хворі на ЕГ (n=35)	Хворі на ЕГ із супутнім ОА (n=49)	Контрольна група (n=20)
ЗХС, ммоль/л	5,61±0,47	6,97±0,51* **	4,90±0,41
ТГ, ммоль/л	1,63±0,11	2,67±0,15* **	1,18±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24±0,13	4,73±0,21* **	2,81±0,35
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,08	0,95±0,02* **	1,39±0,38
ФНП- α пг/мл	84,9±3,25*	113,10±4,92* **	42,3±4,9
ІЛ-1 β пг/мл	86,5±4,91*	105,4±5,9* **	39,7±4,5
ІЛ-6, пг/мл	23,1±1,05*	65,9±3,52* **	10,3±2,3
ІЛ-8, пг/мл	15,9±0,98	28,10±1,34* **	12,7±1,5
ІЛ-4, пг/мл	28,2±1,35	12,9±0,94* **	25,42±3,3

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно даних контрольної групи ($p < 0,01$); ** – достовірність різниці показників між групами хворих на ЕГ та на ЕГ із супутнім ОА ($P < 0,01$); n – кількість обстежених хворих.

родукції прозапальних цитокінів та підвищення експресії активаційних молекул на лімфоцитах, що, в свою чергу, ініціює апоптоз. Крім того, активація лейкоцитів та клітин ендотелію з посиленням адгезії сприяє збільшенню експресії CD54 антигену на лейкоцитах, мембранах ендотеліальних клітин, лімфоцитів і призводить до подальшого ураження судин та розвитку ендотеліальної дисфункції.

Висновки.

1. У хворих на ЕГ із супутнім ОА спостерігаються виражені зміни в імунній системі, які можна трактувати як прояви вторинного імунодефіциту.

2. У хворих на ЕГ із супутнім ОА виявлено достовірне наростання концентрації високо-

патогенних дрібно- та середньомолекулярних ЦІК при зниженні рівня фізіологічних, що може бути ушкоджуючим чинником і посилювати деструктивні процеси в організмі.

3. У хворих на ЕГ із супутнім ОА виявлено порушення ліпідного обміну, яке проявляється підвищенням рівня ЗХС та його патогенних фракцій – ХС ЛПНЩ та ТГ, а також зниженням вмісту ХС ЛПВЩ.

4. Для пацієнтів із ЕГ та супутнім ОА характерним є підвищення вмісту прозапальних цитокінів сироватки крові. Відмічена вірогідна кореляція між показниками ліпідного обміну та рівнем прозапальних цитокінів.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Никула Т.Д., Бычков О.А.

Резюме. В статье приведены данные об изменении показателей липидного обмена, уровня про- и противовоспалительных цитокинов, системного иммунитета у больных с эссенциальной гипертензией, а также при ее сочетании с остеоартрозом.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, остеоартроз, липидный обмен, цитокины, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

THE VALUATION OF INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND LIPID INDICES IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH OSTEOARTHRITIS

Nykula T.D., Bychkov O.A.

Summary. Article presents data of disturbances in lipid metabolism, levels of inflammatory cytokines and systemic immunity in patients with essential hypertension and in its combination with osteoarthritis.

Key words: essential hypertension, osteoarthritis, lipid metabolism, cytokines, cell immunity, humoral immunity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов, Л.В. Соломатіна // Укр. Мед. Часопис.- 2007.- №4 (60) .- С. 53-55.
2. Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим.
3. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10. 2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ревматологія".
4. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Украинский ревматологический журнал.- 2010.- №3 (41).- С.68-73.
5. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова.- К.: Книга плюс, 2006.- 680с.
6. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко.- Киев: Морион, 2008.- 1404с.
7. Bonnet C. S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C. S. Bonnet, D.A. Walsh // Rheumatology.-2005.-Vol. 44, №1.- P. 7-16.