

УДК 616.13-004.6 71-007.224]-002-008

## Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при остеоартрозе

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

*ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, системное воспаление, атеросклероз, атеросклероз, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца

Длительное время в литературе доминировало представление об остеоартрозе (ОА) как следствии дистрофического процесса в суставах, возникающего в результате их хронической перегрузки, особенно в сочетании с генетически обусловленной повышенной уязвимостью хрящевого матрикса. Это представление подтвердилось наличием прямой связи между распространенностью ожирения или избыточной массы тела и риском развития ОА [46].

Однако повреждение суставов при ожирении возникает и в суставах, не испытывающих нагрузку, и часто имеет системный характер. Помимо этого, при последующем уменьшении выраженности ожирения отмечается улучшение симптоматики ОА, которое связано в основном с уменьшением массы жировой ткани, но не массы тела.

Уже в 1990-х годах положение о чисто механической природе ОА было пересмотрено, и преобладающее значение приобрела «воспалительная» гипотеза.

В конце последующего десятилетия синовиит был окончательно признан критическим фактором патогенеза ОА, в котором решающую роль играют воспалительные медиаторы, высвобождаемые хрящевой тканью, костью и синовиальной оболочкой. Существенную роль в разрушении хряща играют и синовиальные макрофаги, а также тучные клетки, которые выступают основными продуцентами интерлейкина(ИЛ)-17 – цитокина, являющегося основным участником и маркером аутоиммунного воспаления. В то же время, выраженность сино-

виита и сопутствующего болевого синдрома ассоциируется с интенсивностью системного воспаления и коррелирует с содержанием С-реактивного протеина (С-РП) в плазме крови. В связи с установлением тесной связи ОА с воспалением в последние годы в англоязычной литературе значительно более широкое распространение приобрел термин «остеоартрит».

Существенную роль в развитии ОА, особенно у лиц с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД), играют продукты гликоксидации – AGEs, которые взаимодействуют с RAGE – специфическими рецепторами на мембране хондроцитов, приводя к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), развитию локального воспаления в суставах и разрушению хрящевого матрикса.

Наличие при ОА системного воспаления и выраженных метаболических нарушений обуславливает его участие в развитии так называемых коморбидных, то есть патогенетически сочетанных патологических процессов, прежде всего сердечно-сосудистой патологии.

Начиная с ранних 1970-х годов, атеросклероз признан одной из важнейших причин летального исхода у лиц с заболеваниями, имеющими воспалительную природу. Особенно это значимо для заболеваний, включающих выраженный аутоиммунный компонент, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), СД, ОА. Показано, что риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с РА повышен в 1,5–2 раза, и

кардиальные явления в этих условиях ответственны за летальный исход более чем в 50 % случаев, приводя к уменьшению продолжительности жизни на 5–15 лет [19]. В соответствии с данными ряда крупных исследований, распространенность ИБС в общей популяции лиц без РА и СД составляет 5 %, у лиц с РА – 13 %, у лиц с СД 2-го типа – 12 % [48]. По данным метаанализа результатов 60 различных исследований, риск возрастания толщины комплекса интима – медиа сонной артерии (КИМ СА) у лиц с хроническими системными воспалительными заболеваниями достигал 1,56 по отношению к норме [52]; выраженный атеросклероз в этих условиях отмечен даже в педиатрической популяции больных [22]. Неоднократно отмечено наличие независимой связи между КИМ СА и распространенностью коленного ОА, а также между развитием бляшек в сонной артерии и дистальным межфалангиальным ОА [16].

Однако вопрос о механизмах развития атеросклероза и ИБС при заболеваниях, сочетающихся с системным воспалением, остается и в настоящее время окончательно не решенным.

У больных ОА субклиническое сосудистое поражение, определяемое по увеличению КИМ СА и возникновению в них бляшек, часто отмечается на фоне умеренно выраженных традиционных факторов риска, прежде всего дислипидемии [45, 53], но в сочетании с дисфункцией эндотелия даже на самых ранних стадиях течения заболевания [12, 29].

Если при атеросклерозе преобладающий характер имеют локальные изменения в крупных магистральных сосудах с формированием стенозирующих бляшек, то для ОА и других заболеваний, сочетающихся с развитием системного воспаления, более типичным является генерализованный тип поражения с вовлечением как макро- так и микрососудов. Помимо этого, приступы стенокардии и развитие острого коронарного синдрома в этих условиях часто происходят при степени стенозирования, не превышающей 50 %. Хотя для диагностики наличия атеросклеротического поражения сосудов сердца в этих условиях используются такие показатели, как КИМ СА, скорость проведения пульсовой волны и др., они являются только суррогатными, неспецифическими для атеросклеротического поражения и могут давать ошибочную информацию, особенно на ранних этапах течения ОА.

В настоящее время особенности сосудистого поражения в условиях системного воспаления и определяющие их факторы до конца не исследованы.

Цель работы – определить особенности развития сосудистого поражения у пациентов с остеоартрозом, исследовать участие в нем традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, связанных с наличием системного воспаления.

## Материал и методы

Обследовано три группы лиц: 1-ю группу (основную) составили 83 пациента с ОА, 2-ю (группу сравнения) – 20 пациентов с МС без ОА, 3-ю (группу контроля) – 25 здоровых лиц. Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести течения ОА.

Все обследованные больные находились на лечении в стационаре отделения некоронарных заболеваний сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в 2011–2014 гг. Клинический диагноз ОА устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (2010). У всех больных ОА в момент обследования не отмечалось признаков воспалительного процесса в суставах.

Допплерографическое исследование периферических сосудов проводили на аппарате lmagic-5000 (Kontron Medical, Франция) с применением линейного датчика 7 МГц в триплексном режиме в положении лежа после 15 мин пребывания в покое. Исследование сонных артерий осуществляли по стандартной методике с определением диаметра сосуда, пиковой систолической ( $V_{ps}$ ) и конечнодиастолической скорости кровотока ( $V_{ed}$ ). С помощью общепринятого метода определяли толщину КИМ СА на 1,0 см проксимально от ее бифуркации. В качестве нормы рассматривали значение показателя 0,9 мм: о наличии атеросклеротической бляшки судили по возрастанию этого значения выше 1,3 мм.

Для оценки функционального состояния эндотелия плечевой артерии определяли величину ее эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) с оценкой внутрисосудистого диаметра и скорости кровотока до наложения манжетки и через 30 с после ее снятия после 5-минутной компрессии. Возрастание просвета сосуда

после компрессии менее чем на 10 % рассматривали как показатель дисфункции эндотелия.

Для оценки состояния крупных и средних артериальных сосудов определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), значение которого менее 0,9 рассматривали как показатель ремоделирования сосудов на этом участке и увеличения их сопротивления.

О наличии системного воспаления и его выраженности судили по уровню С-РП в плазме крови и активности циркулирующих моноцитов, интенсивность оксидативного стресса оценивали по содержанию в плазме малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы.

Для определения характера нарушений системного метаболизма исследовали липидный и липопротеиновый спектр крови (содержание в плазме общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности, о выраженности проатерогенного потенциала крови судили по индексу атерогенности (ИА – отношение ТГ/ХС ЛПВП), содержанию в плазме модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, которое определяли посредством биотестирования с применением мышинных макрофагов, отношению апоВ/апоА-1; содержание ХС и ТГ в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) использовали как показатель иммуногенной модификации соответственно ЛПНП и ЛПОНП и их включения в ЦИК в качестве аутоантигенов. О характере нарушений обмена углеводов судили по содержанию в плазме крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови рассматривали как показатель активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Проведена обзорная статистическая обработка полученных данных, а также парный и многофакторный корреляционные анализы с использованием пакетов анализа Excel (2003) и Statistica (2005). Детально использованные методические подходы описаны в ранее опубликованной работе [1].

## Результаты

Несмотря на то, что практически все исследованные больные находились на стадии ремиссии, у них отмечено наличие выраженного системного воспаления. Средняя величина содержания С-РП в крови была увеличена по

сравнению с нормой в 5 раз (соответственно  $(6,25 \pm 0,51)$  и  $(1,25 \pm 0,08)$  мг/л;  $P < 0,001$ ), активность циркулирующих моноцитов, определяемая по содержанию в них МДА, была повышена в 2,8 раза ( $(3,59 \pm 0,11)$  и  $(1,29 \pm 0,09)$  мкмоль/мг белка;  $P < 0,001$ ). Эти изменения сочетались с наличием выраженного оксидативного стресса с возрастанием содержания МДА в сыворотке крови в 3,4 раза (с  $(0,89 \pm 0,06)$  до  $(3,02 \pm 0,12)$  мкмоль/л;  $P < 0,001$ ), снижением активности каталазы на 29 % (с  $(10,11 \pm 0,81)$  до  $(7,22 \pm 0,15)$  мккат/л;  $P < 0,001$ ).

Параллельно у пациентов отмечены выраженные нарушения содержания липидов в плазме с повышением уровня общего ХС на 28 % (с  $(5,00 \pm 0,09)$  ммоль/л в норме до  $(6,40 \pm 0,14)$  ммоль/л;  $P < 0,001$ ) и значительно более выраженное возрастание содержания ТГ (на 87 %, с  $(1,42 \pm 0,11)$  до  $(2,65 \pm 0,20)$  ммоль/л). Эти сдвиги сочетались с изменениями спектра липопротеинов крови – уровень ХС ЛПНП был повышен на 29 % ( $P < 0,001$ ), ХС ЛПОНП – на 86 % ( $P < 0,001$ ) на фоне снижения уровня ХС ЛПВП на 30 % ( $P < 0,001$ ). Результаты парного корреляционного анализа свидетельствовали о том, что изменения содержания ХС в плазме крови в большей степени были связаны с изменениями концентрации ЛПОНП ( $r = 0,470$ ), чем ЛПНП ( $r = 0,330$ ).

Нарушения спектра липопротеинов плазмы проявлялись также изменениями содержания в ней апобелков – уровень апоВ – основного белка ЛПНП и ЛПОНП – был повышен в среднем на 23,5 % ( $P < 0,001$ ), уровень апоА-1 – апобелка ЛПВП – снижен на 35 %, а отношение апоВ/апоА-1, отражающее соотношение проатерогенных частиц ЛПНП и ЛПОНП к антиатерогенным ЛПВП, было увеличено более чем в 2 раза (с  $0,72 \pm 0,05$  до  $1,48 \pm 0,10$ ;  $P < 0,001$ ). О проатерогенном характере липидного состава крови свидетельствовало также резкое возрастание (в 2,9 раза) ИА – отношения ТГ/ХС ЛПВП (с  $1,04 \pm 0,08$  до  $2,97 \pm 0,29$ ;  $P < 0,001$ ).

Возрастание проатерогенного потенциала плазмы проявлялось также увеличенным содержанием в плазме крови модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, о котором судили по повышению уровня соответственно ХС и ТГ в тестирующих мышинных макрофагах после инкубации с плазмой. Содержание ХС было увеличено в 2,2 раза по сравнению с контролем (соответственно  $(219,93 \pm 8,33)$  и  $(101,10 \pm 8,70)$  мкг/мг

белка в норме;  $P < 0,001$ ), ТГ – в 5,7 раза (соответственно  $(221,80 \pm 7,72)$  и  $(38,70 \pm 2,76)$  мкг/мг белка;  $P < 0,001$ ).

Модифицированные липопротеины приобрели антигенные свойства и вызывали развитие аутоиммунной реакции. На это указывало возрастание содержания ХС в ЦИК в 5,3 раза (до  $67,87$  мг/дл по сравнению с  $12,80$  мг/дл в контроле;  $P < 0,001$ ), ТГ – в 5,6 раза (до  $57,26$  мг/дл по сравнению с  $10,30$  мг/дл в контроле;  $P < 0,001$ ), что свидетельствовало о включении в состав ЦИК модифицированных ЛПНП и ЛПОНП в качестве аутоантигенов.

Проатерогенный характер нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови у исследованных больных носил не изолированный характер, а сочетался с нарушениями обмена углеводов. Это проявлялось возрастанием концентрации в крови глюкозы на 50 % (до  $(6,64 \pm 0,18)$  ммоль/л по сравнению с  $(4,33 \pm 0,28)$  ммоль/л в контроле;  $P < 0,001$ ) и  $HbA_{1c}$  на 46 % (до  $(5,84 \pm 0,16)$  % по сравнению с  $(4,00 \pm 0,18)$  % в контроле;  $P < 0,001$ ). Все отмеченные изменения происходили на фоне возрастания активности РАС, и активность АПФ в плазме крови была повышена в 2,7 раза ( $(44,18 \pm 2,21)$  мккат/л по сравнению с  $(16,12 \pm 0,11)$  мккат/л в контроле;  $P < 0,001$ ).

У больных отмечены также сосудистые нарушения, как функциональные, так и структурные, с соответствующими изменениями гемодинамики. Так, величина систолического кровотока в плечевой артерии была уменьшена на 13 % и составила  $(54,92 \pm 1,93)$  мл/мин по сравнению с  $(63,20 \pm 2,62)$  мл/мин у контрольных испытуемых ( $P < 0,05$ ), величина диастолического кровотока была уменьшена в большей степени – на 27 % ( $(7,48 \pm 0,20)$  мл/мин по сравнению с  $(10,20 \pm 0,33)$  мл/мин в контроле;  $P < 0,001$ ). В сонной артерии эти показатели были уменьшены соответственно на 10 % (с  $(93,40 \pm 3,36)$  до  $(83,61 \pm 3,21)$  мл/мин;  $P < 0,05$ ) и на 19 % (с  $(26,20 \pm 1,11)$  до  $(21,25 \pm 1,37)$  мл/мин;  $P < 0,02$ ).

Закономерно наблюдались также нарушения функции магистральных артериальных сосудов с дисфункцией эндотелия, и ЭЗР плечевой артерии при манжеточной пробе было уменьшено более чем 2 раза (до 5,91 % по сравнению с 12,18 % в контроле;  $P < 0,001$ ). Это сочеталось с уменьшением выраженности реактивной гиперемии (РГ) после снятия манжеты (в среднем на 36 %, с уменьшением выраженности РГ и при-

роста кровотока с 143 % в норме до 92 %,  $P < 0,001$ ), что свидетельствовало о снижении реактивности мелких резистивных сосудов верхних конечностей и уменьшении их дилаторного резерва.

Умеренно выраженный, однако закономерный характер имели изменения показателей сосудистого ремоделирования: средняя величина КИМ СА у исследованных больных была увеличена на 32 % ( $(0,97 \pm 0,01)$  мм по сравнению с  $(0,82 \pm 0,01)$  мм в контроле;  $P < 0,02$ ), значение ЛПИ было уменьшено на 18 % ( $1,07 \pm 0,02$  по сравнению с  $1,30 \pm 0,02$ ;  $P < 0,02$ ), хотя и оставалось в пределах нормы. Эти данные указывают на генерализованный характер функционального и структурного ремоделирования стенки как магистральных, так и периферических артериальных сосудов.

Для определения зависимости между интенсивностью воспалительного процесса и характером возникающих изменений все больные были распределены на квартили в зависимости от содержания С-РП в плазме крови: 1-й квартиль – содержание С-РП менее 3 мг/л (в среднем 2,29 мг/л), 2-й квартиль – более 3,0 и менее 5,0 мг/л (в среднем 3,93 мг/л), 3-й квартиль – более 5,0 и менее 7,0 мг/л (в среднем 5,81 мг/л), 4-й квартиль – более 7 мг/л (в среднем 10,53 мг/л). Данные сравнительного анализа изменений исследованных показателей между квартилями свидетельствовали о тесной связи между активностью воспаления и нарушениями метаболизма липидов, липопротеинов и углеводов (рис. 1А), изменениями активности АПФ, выраженностью атерогенной и иммуногенной модификации ЛПНП и ЛПОНП (рис. 1Б), характером функциональных изменений артериальных сосудов и их ремоделирования (рис. 1В). При данных градациях активности воспаления содержание ХС в плазме возрастало соответственно на 1, 10, 23 и 47 %, содержание ТГ – на 12, 29, 44 и 178 %, содержание ХС ЛПНП уменьшилось на 11, 27, 30 и 34 %, ИА возрастал на 90, 142, 209 и 425 %. Содержание глюкозы в плазме крови в этих квартилях было увеличено соответственно на 36, 38, 49 и 59 %,  $HbA_{1c}$  – на 18, 29, 56 и 73 %. В прямой зависимости от активности воспаления возрастала и модификация ЛПНП: на 90, 101, 114 и 150 %, более значительно – модификация ЛПОНП: на 236, 377, 446 и 531 %. Иммуногенная модификация ЛПНП усилилась соответственно на 331,

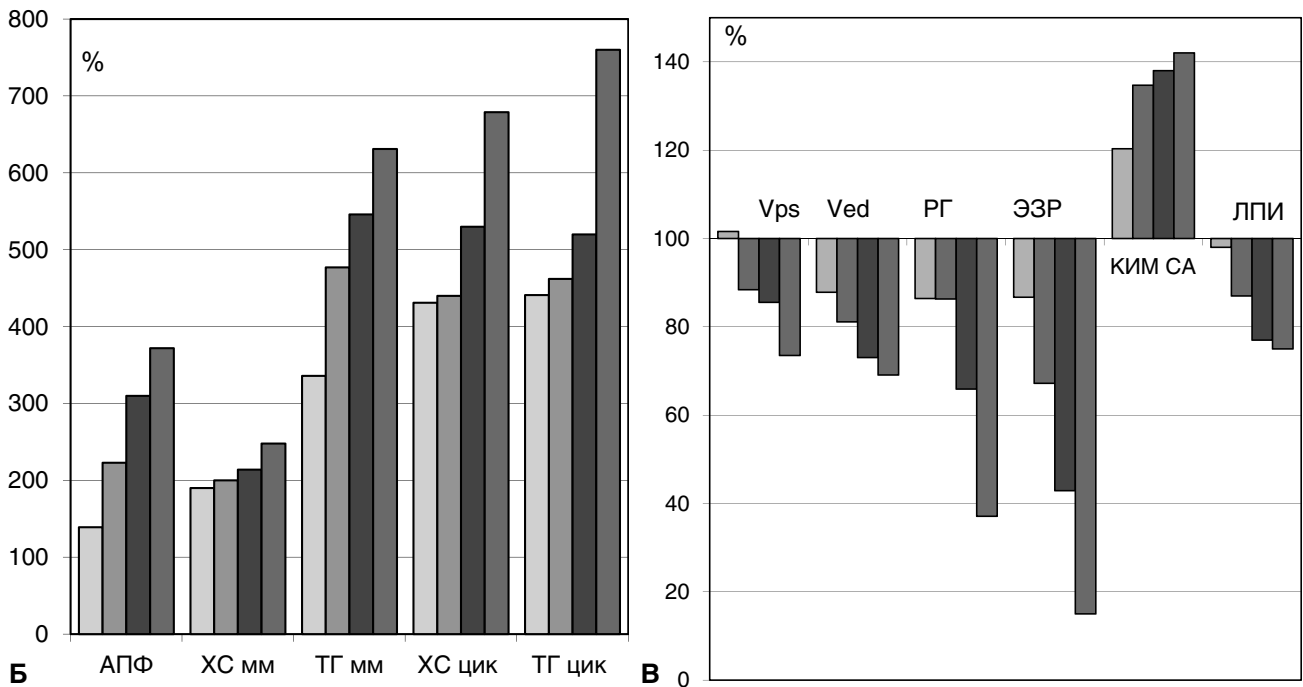
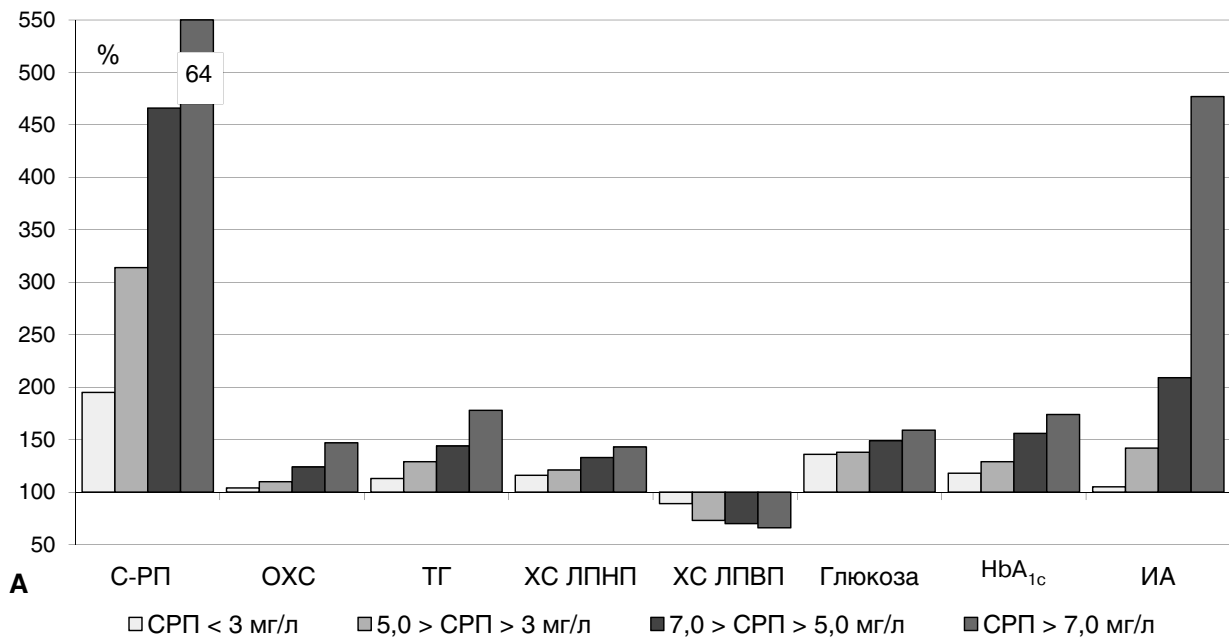


Рис. 1. Зависимость между интенсивностью воспаления (по квартилям содержания СРП в плазме крови) и изменениями показателей липидного спектра крови и метаболизма глюкозы (А), изменениями активности АПФ, интенсивности атерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов плазмы (Б) и характером сосудистых нарушений (В) (выражены в процентах по отношению к нормальным значениям). ОХС – общий холестерин; ММ – мышинные макрофаги; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

340, 430 и 579 %, ЛПОНП – на 341, 362, 420 и 660 %, активность АПФ повысилась на 39, 123, 210 и 272 %.

В прямой зависимости от активности воспаления были также изменения показателей, отражающих функциональные и структурные

свойства стенки артериальных сосудов. Параллельно с возрастанием активности воспаления уменьшалась скорость тока крови в правой сонной артерии на высоте систолы соответственно на 1, 12, 14 и 26 %, в конце диастолы – на 12, 19, 27 и 31 %, уменьшались ЭЗР плечевой артерии (соответственно на 13, 33, 57 и 85 %), а также РГ (на 8, 9, 19 и 39 %). Параллельно отмечали прогрессирующее возрастание КИМ СА на 20, 34, 38 и 42 %, уменьшение ЛПИ, хотя и в пределах нормального диапазона, – на 8, 13, 23 и 25 %.

В результате парного корреляционного анализа установили сильную связь между содержанием С-РП в плазме крови и выраженностью нарушений обмена липидов, липопротеинов и углеводов крови (прямою – с ИА, содержанием глюкозы,  $\text{HbA}_{1c}$ , ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, апоВ и отношения апоВ/апоА-1, обратную – с содержанием ХС ЛПВП, апоА-1). В то же время, отмечено отсутствие связи между содержанием в плазме крови С-РП и ХС ЛПНП ( $r=0,137$ ). Отмечена сильная прямая связь уровня С-РП в крови с активностью АПФ, атерогенной (содержанием ХС и ТГ в мышечных макрофагах) и иммуногенной (содержанием ХС и ТГ в ЦИК) модификацией ЛПНП и ЛПОНП, прооксидантной активностью моноцитов, интенсивностью оксидативного стресса (содержанием МДА в плазме крови), а также изменениями функциональных и структурных свойств стенки артериальных сосудов (прямая – с КИМ СА, обратная – с выраженностью ЭЗР, РГ, ЛПИ). Закономерная отрицательная связь выявлена между содержанием в крови общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и исследованными показателями морфофункционального состояния как макро-, так и микрососудов артериального русла.

Отмечена также сильная обратная зависимость между содержанием АПФ и ЭЗР ( $r=-0,92$ ), а также РГ ( $r=-0,45$ ) и ЛПИ ( $r=-0,47$ ), сильная прямая – между содержанием АПФ и КИМ СА ( $r=0,910$ ), что свидетельствует о значимости гиперактивации РАС в функциональном и структурном ремоделировании стенки артериальных сосудов как магистральных, так и системы микроциркуляции при выраженном воспалении. Однако при регрессионном анализе с включением в модель ХС, ТГ и глюкозы только содержание С-РП и ТГ сохраняло закономерную обратную связь с маркерами сосудистого ремоделирования, тогда как связь последних с активностью АПФ, содержанием в плазме крови ХС и

глюкозы утрачивалась. В модели с сочетанием С-РП, общего ХС и ХС ЛПНП независимая связь с выраженностью ЭЗР была характерна только для С-РП и общего ХС, но утрачивалась для ХС ЛПНП, свидетельствуя о том, что в данных условиях возрастание уровня ХС определяется ХС ЛПОНП.

Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ОА интенсивность системного воспаления и гиперлипидемия являются доминантами развития как дисфункции макро- и микрососудов, так и их структурного ремоделирования, тогда как РАС, гиперхолестеринемия и гипергликемия в данных условиях реализуют свое повреждающее действие на сосуды посредством активации воспаления.

Как и предполагалось, возрастание активности АПФ находилось в сильной корреляционной связи с возрастанием уровня С-РП в плазме крови ( $r=0,76$ ), содержания в крови ТГ и ХС ЛПОНП ( $r=0,72$ ),  $\text{HbA}_{1c}$  ( $r=0,941$ ), глюкозы ( $r=0,935$ ) с уменьшением содержания ХС ЛПВП и апоА-1, возрастанием – апоВ, тогда как между активностью АПФ и уровнями в плазме крови общего ХС ( $r=-0,87$ ) и ХС ЛПНП ( $r=-0,90$ ) отмечена обратная зависимость. Отмечено также наличие сильной обратной связи между активностью АПФ и ЭЗР ( $r=-0,92$ ), РГ ( $r=-0,56$ ) и ЛПИ ( $r=-0,47$ ) и прямой – с КИМ СА ( $r=0,91$ ). Эти данные подтверждают положение о том, что РАС является связующим звеном между системным воспалением, системными нарушениями метаболизма, структурного и функционального ремоделирования стенки артериальных сосудов.

В группе больных с МС изменения исследованных показателей имели качественно аналогичный характер, хотя количественно были менее выраженными. Так, выраженность системного воспаления и оксидативного стресса были статистически значимо меньшими (увеличение содержания С-РП в плазме крови было меньше на 40 %, активность циркулирующих моноцитов – меньше на 20 %, активность каталазы – меньше на 17 %). На 20 % меньше возросло содержание в плазме крови ТГ, ХС ЛПОНП и ИА, на 10 % – содержание глюкозы. Хотя различия в содержании в плазме крови апоВ и апоА-1 между группами больных были незначительны, но их отношение статистически значимо меньше (на 15 %) возросло у лиц с МС без ОА. На 32 % меньше возросла активность АПФ. Менее выраженными, хотя и закономерными,

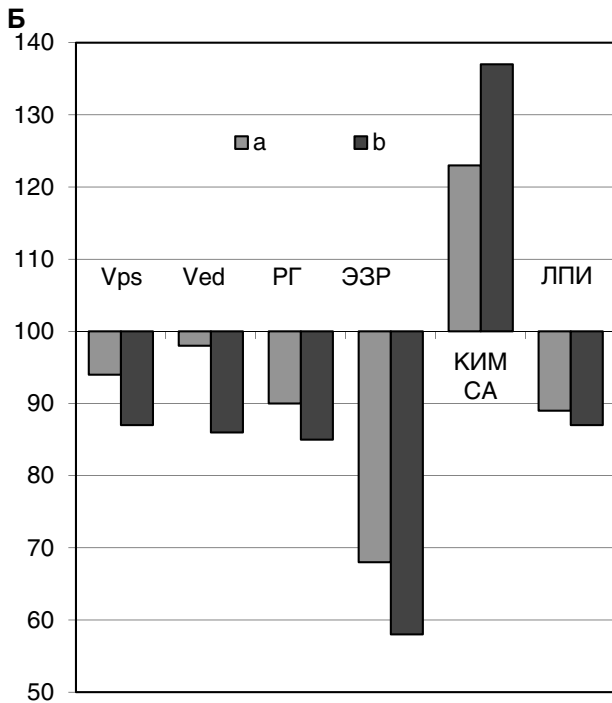
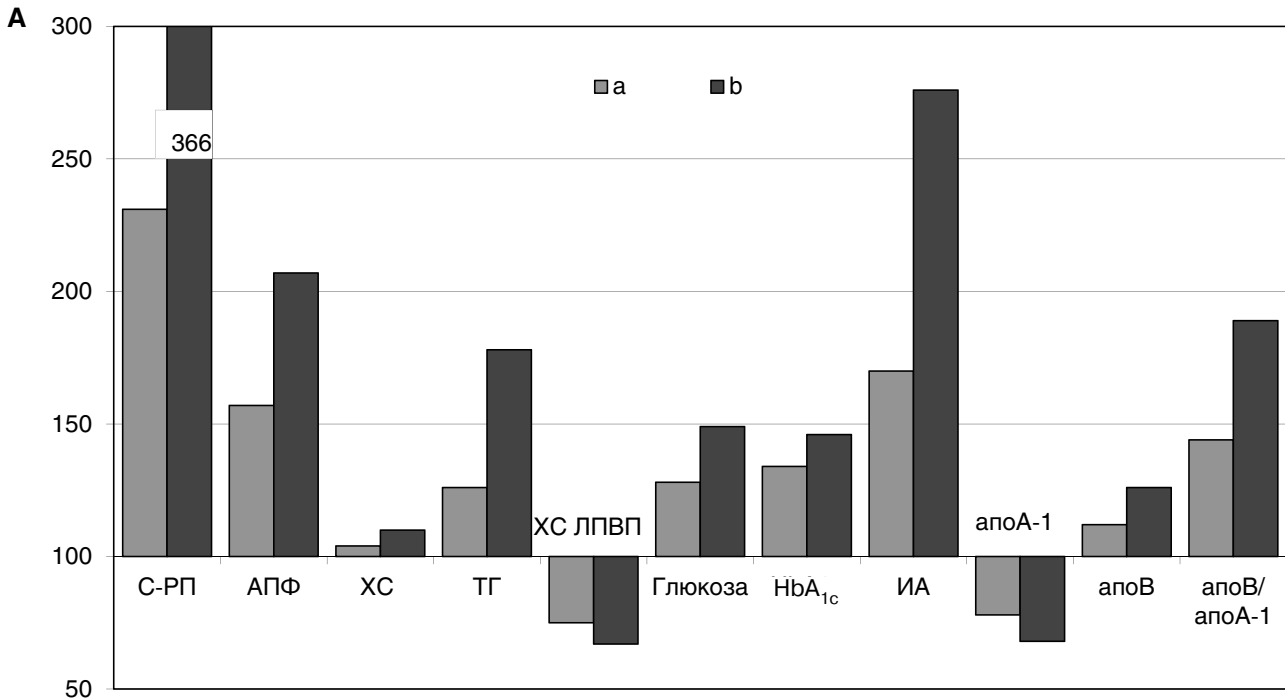


Рис. 2. Зависимость между интенсивностью воспаления (содержание СРП в плазме крови выше (а) и ниже (b) среднего значения), изменениями показателей метаболизма (А) и сосудистых нарушений (Б) (выражены в процентах по отношению к нормальным значениям у лиц с МС без остеоартроза).

ниже среднего значения (рис. 2). Как и в группе больных ОА, отмечена четкая зависимость между интенсивностью воспаления, характером нарушений системного метаболизма и особенностями морфофункционального сосудистого ремоделирования.

Для подтверждения значимости системного воспаления в развитии проатерогенных сдвигов метаболизма и сосудистого поражения при данных патологических процессах мы проследили изменения исследованных показателей у больных обеих групп при идентичном возрастании интенсивности воспаления. Результаты этого сопоставления представлены на рис. 3. Содержание С-РП у лиц с МС без ОА было увеличено в среднем на 203 %, в отобранной группе больных ОА – на 212 %. При сопоставлении изменений исследованных показателей у больных обеих групп отмечены сдвиги, идентичные по направленности и близкие по величине – прирост содержания общего ХС равнялся соответственно 10 и 17 %, ТГ – 44 и 54 %, ХС ЛПНП – 38 и 40 %, ИА – 196 и 216 %, умень-

были изменения показателей морфофункционального ремоделирования стенки артериальных сосудов. Выраженность ЭЗР была большей на 19 %, РГ и ЛПИ были большими на 10 %.

Больные с МС были разделены на две подгруппы по интенсивности системного воспаления и уровню С-РП в плазме крови выше и

шение содержания ХС ЛПВП – 26 и 29 %. Концентрация апоА-1 в плазме крови была уменьшена на 30 и 29 %, апоВ – увеличена на 21 и 22 %, отношение апоВ/апоА-1 – увеличено на 78 и 76 %. Содержание глюкозы в крови было увеличено соответственно на 38 и 40 %,  $\text{HbA}_{1c}$  – на 30 и 40 %, активность АПФ повышена соответственно на 95 и 110 %.

Боле того, в обеих группах наблюдали практически идентичные изменения мофрорационального состояния стенки артериальных сосудов, имеющие генерализованный характер. Так, выраженность ЭЗР была уменьшена на 37 и 34 % соответственно, выраженность РГ – на 9 и 10 %, ЛПИ был уменьшен на 10 и 13 %, значение КИМ СА увеличено на 29 и 31 %.

Парный корреляционный анализ изменений исследованных показателей у лиц с МС без ОА свидетельствовал о наличии прямой сильной связи между активностью воспаления (содержанием С-РП в плазме крови) и ИА, содержанием в крови ТГ, глюкозы,  $\text{HbA}_{1c}$ , ХС ЛПОНП, активностью АПФ, тогда как зависимость между содержанием С-РП, общего ХС и ХС ЛПНП имела сильный, но обратный характер. В отличие от этого, зависимость между изменениями содержания С-РП и апоВ была сильной и прямой, тогда как зависимость между С-РП и апоА-1 была также сильной, но обратной. Связь между активностью воспаления и показателями функционального состояния стенки артериальных сосудов (ЭЗР и РГ) была обратной, со

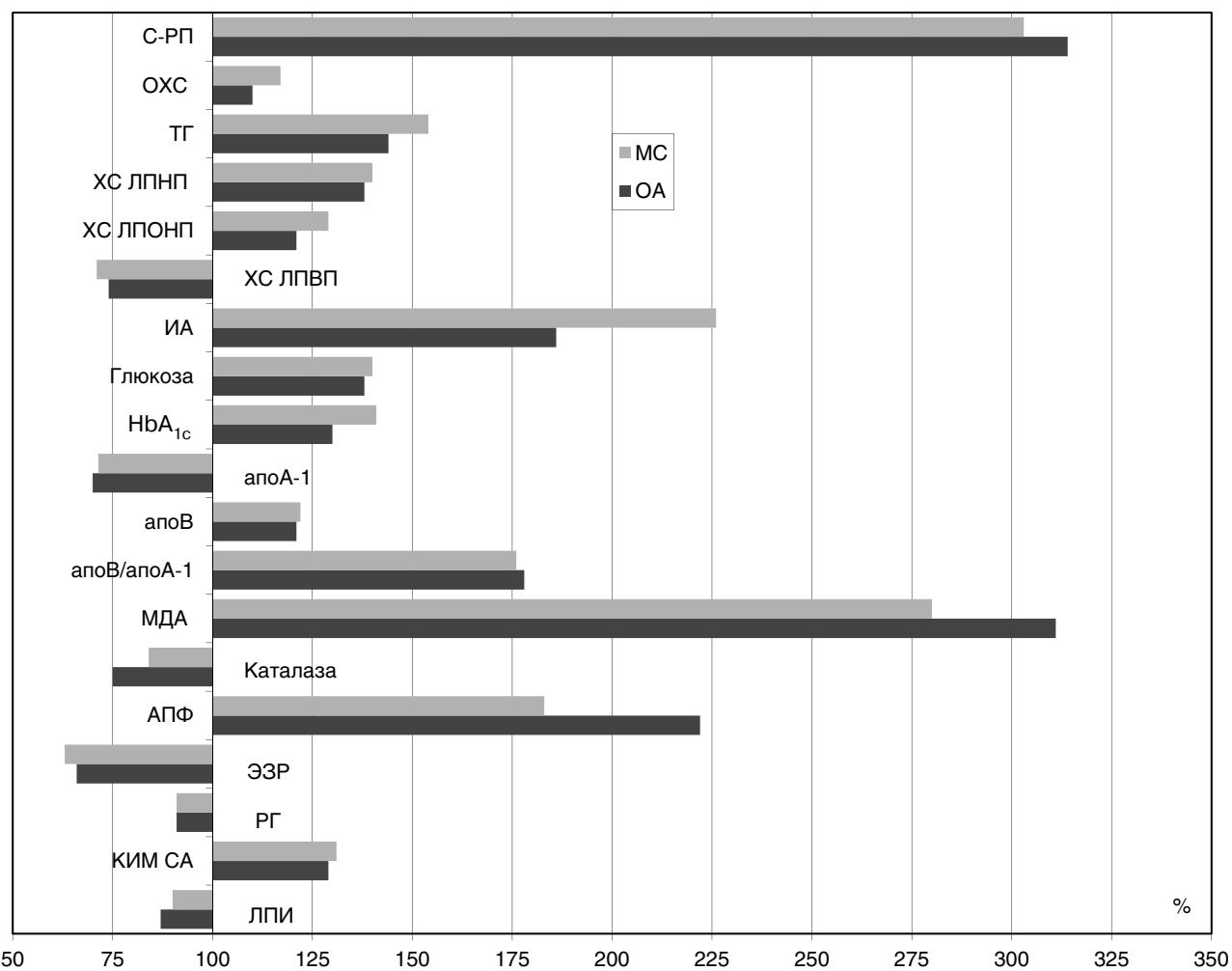


Рис. 3. Сопоставление выраженности метаболических и функциональных нарушений у лиц с остеоартрозом и средней тяжестью системного воспаления и у лиц с МС без остеоартроза. ОХС – общий холестерин.



структурными изменениями стенки сонных артерий (КИМ СА) – прямой и отсутствовала – с изменениями проводимости аорты и бедренных артерий, несмотря на закономерный характер его уменьшения. Эти данные свидетельствуют о том, что активность воспаления у лиц с МС определяет проатерогенный характер нарушенного обмена липопротеинов крови, но находится в обратной связи с содержанием как общего ХС, так и ХС ЛПНП. При этом содержание апоВ и его связь с активностью воспаления имеет сильный прямой характер, что определяется, по-видимому, возрастанием содержания ЛПОНП. Особенно значимо, что содержание ХС ЛПНП и общего ХС находилось в сильной прямой связи с показателями функционального состояния стенки артериальных сосудов и обратной – с показателями их ремоделирования. Однако содержание апоВ в плазме крови и отношение апоВ/апоА-1 сохраняли отрицательную связь с выраженностью РГ, указывая на прямое участие апоВ-содержащих липопротеинов в ремоделировании периферических сосудов. Этот эффект был связан прежде всего с ХС ЛПОНП, с которым в этих условиях отмечена отрицательная связь с развитием РГ, тогда как ХС ЛПНП не обладал подобным прямым действием.

Таким образом, результаты проведенного сопоставления свидетельствуют о том, что активация системного воспаления у больных ОА является ведущим фактором развития как системных нарушений метаболизма проатерогенного характера, так и развития генерализованного поражения артериальных сосудов, независимо от того, возникает ли воспаление первично или как следствие нарушений метаболизма.

## Обсуждение

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что у больных ОА, даже в состоянии ремиссии, сохраняется значительно выраженное системное воспаление. Оно определяет развитие умеренно выраженных проатерогенных нарушений метаболизма липидов, имеющих характер диабетической дислипидемии с типичными для нее гипертриглицеридемией, умеренной гиперхолестеринемией, возрастанием ИА и снижением уровня ХС ЛПВП. В основе развития метаболических нарушений при ОА лежит наличие инсулинорезистентности, на что указывает их сочетание с развитием

гипергликемии и повышением уровня  $HbA_{1c}$ . Отмеченные нарушения метаболизма характеризовались отчетливой зависимостью от интенсивности воспаления, и у 75 % больных с уровнем С-РП в крови, превышающим 4,0 мг/л, они соответствовали критериям МС.

В ряде исследований в этих условиях было установлено даже снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с контролем на фоне повышенного уровня ТГ и глюкозы, что свидетельствует о принципиальных отличиях в механизмах сосудистого поражения на фоне системного воспаления [26].

Одной из важнейших особенностей нарушенного обмена липопротеинов у лиц с ОА и РА является приобретение ЛПВП провоспалительных свойств, снижение антиоксидантной активности и способности защищать ЛПНП от перекисидации, что наблюдается примерно у 20 % пациентов. Это сочетается с потерей способности ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС через ABCG1 – АТФ-зависимый кассетный транспортер, который критичен для оттока ХС от гепатоцитов на ЛПНП, бедные липидами [13].

Неоднократно показано, что системное воспаление, сопровождающее вирусную или бактериальную инфекцию, сопровождается развитием гипертриглицеридемии [24]. Аналогичный ответ отмечен при введении липополисахарида (ЛПС) или фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Это происходит в результате как усиленной продукции ЛПОНП в гепатоцитах, так и угнетения ЛПЛ. При этом уровень общего ХС может не изменяться или даже снижаться в результате уменьшения содержания ХС как в ЛПНП в результате нарушенной трансформации ЛПОНП в ЛПНП и ослабления оттока ХС от тканей, так и, особенно, в ЛПВП [17, 55].

Подобный характер метаболических нарушений и их зависимость от инсулинорезистентности отмечены при различных заболеваниях, сочетающихся с развитием системного воспаления. В проведенном ранее метаанализе результатов 15 исследований с включением 2956 пациентов показано, что распространенность МС у лиц с РА была увеличена на 74 %. Ряд исследователей рассматривает данный факт как ведущую причину развития атеросклероза и его клинических проявлений в этих условиях. Так, если у контрольных лиц бляшки в сонной артерии обнаруживались в 9,5 % случаев, то в группе лиц с РА – в 71 %.

Однако необходимо учитывать, что у ряда пациентов атеросклероз и ИБС развивались до возникновения РА, и для них было более характерным наличие выраженных традиционных факторов риска. В то же время, у лиц с появлением клинических признаков ИБС после развития РА типичным являются умеренная выраженность классических проатерогенных факторов и наличие бляшек, зависящих от воспаления. Они характеризуются небольшим размером, но нестабильностью и высоким уровнем локального воспаления, что подтверждено посмертными гистологическими исследованиями [32, 44].

В большом числе исследований показано наличие прямой связи между воспалением, развитием МС и повышением риска повреждения венечных артерий. Так, среди исследованных 154 пациентов, МС по версии ВОЗ был установлен у 42 % лиц с длительно текущим РА (в среднем 20 лет), у 31 % – с ранним РА (2 года) и у 11 % – среди 85 контрольных испытуемых. ОА также характеризуется закономерным наличием воспалительного и метаболического профиля, отмечаемого при МС, что позволило ряду авторов рассматривать ОА как компонент МС. Распространенность МС у лиц с РА была повышенной даже у лиц с индексом массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup>, и анализ показал отсутствие зависимости распространенности МС от массы тела [21].

Установлено, что развитие МС при РА, ОА и других заболеваниях иммуновоспалительной природы определяется действием медиаторов воспаления, прежде всего – ФНО- $\alpha$ , который способствует развитию ИР. Чувствительность к инсулину была сниженной у 58 % пациентов с длительным течением РА и у 51 % – с его ранними формами, тогда как в контроле ИР установлена у 19 % лиц [9]. У 45 больных РА применение инфликсимаба – антагониста ФНО- $\alpha$ , способствовало восстановлению чувствительности к инсулину, и этот эффект был особенно выраженным у лиц с наибольшей инсулинорезистентностью [25].

Тем не менее, несмотря на закономерно возникающие в этих условиях проатерогенные нарушения метаболизма, результаты ряда исследований позволили сделать заключение о преобладающей значимости системного воспаления в развитии доклинического сосудистого поражения при РА и ОА в сопоставлении с вкла-

дом традиционных факторов риска. Об этом свидетельствовали, в частности, данные сравнительного исследования функции эндотелия, толщины КИМ СА, жесткости артериальной стенки и структуры атеросклеротических бляшек, проведенного у 84 пациентов с РА и у 48 лиц с СД 2-го типа без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на значимо худший метаболический профиль при СД, все маркеры сосудистого поражения были выражены в такой же степени, как и при РА. Оба заболевания независимо сочетались с возрастанием КИМ СА, но дисфункция эндотелия была значительно большей и развивалась более закономерно у лиц с РА, при том что у значительной части подобных больных отмечено уменьшение содержания в плазме крови общего ХС и ХС ЛПНП как следствия системного воспаления высокой градации [49].

Однако патогенез сосудистого поражения при ОА характеризуется существенными отличиями от того, который является традиционным для атеросклероза. С помощью многофакторного регрессионного анализа показано, что доминирующим фактором в нем является системное воспаление, и содержание в плазме крови ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 статистически значимо коррелирует с сердечно-сосудистым поражением даже при учете традиционных факторов риска атеросклероза. При этом наибольшая выраженность поражения характерна для сосудов микроциркуляторного русла, тогда как ЭЗР, отражающее функцию крупных артериальных сосудов, страдает в меньшей степени [43].

Неоднократно установлено, что как острое, так и хроническое воспаление низкой градации даже у здоровых лиц сопряжено с эндотелиальной дисфункцией и возрастанием жесткости стенки артериальных сосудов [44]. У больных ОА отмечено возрастание жесткости стенки артерий пропорционально возрастанию концентрации С-РП в плазме крови в сочетании с увеличением КИМ СА [8, 38, 45]. В соответствии с результатами анализа данных 60 различных исследований, у лиц с системными ревматическими заболеваниями (из них 37 % – с РА, 35 % – с СКВ, 9 % – с системным склерозом и 19 % – с другими) без клинических проявлений ИБС, возрастание КИМ СА по отношению к контрольным испытуемым отмечалось на 56 % чаще. Среднее различие в величине КИМ СА составило 0,06 мм [53].

Прямое проатерогенное действие системного воспаления подтверждается тем, что препараты, блокирующие ФНО- $\alpha$  и уменьшающие выраженность воспаления (инфликсимаб, токсилизумаб) у пациентов с системными ревматическими заболеваниями существенно замедляют прогрессирование ИБС и развитие острых коронарных явлений. Этот результат достигается без существенных изменений содержания в крови общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП [18, 23, 36]. В другом исследовании показано, что умеренная регулярная физическая активность оказывает противовоспалительное действие как у здоровых лиц, так и у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями, и у пациентов с ОА и РА регулярные тренировки сопровождаются снижением уровня С-РП и задерживают развитие и прогрессирование кардиальных явлений [20]. Физическая активность в этих условиях не только снижает интенсивность воспаления, но и способствует сохранению менее атерогенного профиля факторов сердечно-сосудистого риска, и в настоящее время тренировки включены в режим лечения лиц с РА [32].

Полученные в работе данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых показано, что такие заболевания, как ОА, СКВ, РА, антифосфолипидный синдром, имеющие в своем патогенезе выраженный аутоиммунный компонент, характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от Фремингемских факторов риска [35]. Показано, что у пациентов даже без сопутствующих аутоиммунных заболеваний, но с манифестирующей ИБС наличие высокого уровня аутоантител значительно ухудшает прогноз [4].

В последние годы установлено, что к числу подобных аутоантител относятся IgG антитела к апоА-1. В исследовании 2010 г. показано, что наличие высокого титра анти-апоА-1 IgG, установленное у 17 % лиц с РА, сочеталось с развитием сердечно-сосудистых явлений на протяжении 9 лет наблюдения в 91 % случаев, тогда как у контрольных лиц с их низким титром – в 57 %. У 140 исследованных здоровых доноров среди лиц, у которых титр анти-апоА-1 IgG превышал уровень 97,5 центиля, риск развития инфаркта миокарда или инсульта был повышен в 4 раза, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и длительности заболевания [57]. Установлено, что их титр в крови находится в обратной корреляционной связи с ак-

тивностью параоксоназы-1 – антиоксидантного фермента, содержащегося в ЛПВП, и с общим антиоксидантным потенциалом сыворотки. Для этой категории больных характерным было также увеличенное содержание в плазме крови провоспалительных цитокинов, таких как ММП-9 и окисленные ЛПНП, сопряженное с повышенной уязвимостью атеросклеротической бляшки [2]. На этом основании высказано предположение, что анти-апоА-1 IgG участвуют в атерогенезе посредством создания дисфункциональных ЛПВП, утрачивающих противовоспалительный и антиоксидантный потенциал [5].

Как показано в проведенном исследовании, одной из особенностей нарушений метаболизма у лиц в наличии выраженного системного воспаления является модификация ЛПНП и ЛПОНП с появлением у них проатерогенных и иммуногенных свойств. Это согласуется с результатами исследования, в котором показано, что высвобождение провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) из синовиальной ткани у лиц с ОА инициирует системное воспаление, оксидативный стресс и развитие атеросклероза в значительной мере через окисление ЛПНП, и содержание в крови окисленных ЛПНП при этом увеличивается пропорционально активности воспаления [57].

Окисленные ЛПНП – продукт оксидации полиненасыщенных жирных кислот, при которой образуются альдегиды, обладающие сильной иммуногенностью и способствующие превращению ЛПНП в аутоантигены. Окисленные ЛПНП образуют комплексы с эндогенным плазменным белком  $\beta_2$ -гликопротеином Ic, которые связываются с антителами на поверхности эндотелиоцитов, приводя к их активации и развитию иммунного воспаления [7]. Наличие антител к окисленным ЛПНП (IgG и Т-лимфоцитов), реактивных к этим липопротеинам, установлено в крови больных с атеросклерозом и является как маркером, так и предиктором прогрессирования заболевания [15, 30].

В ряде исследований показано, что уровень окисленных ЛПНП у лиц с РА значительно повышен на протяжении 5 лет до развития сердечно-сосудистых явлений в прямой корреляционной зависимости от активности воспаления. Этот эффект, так же, как и развитие нестабильных атеросклеротических бляшек, не зависел от наличия традиционных липидных факторов риска [27, 31], что свидетельствовало о

самостоятельном патогенетическом значении окисленных ЛПНП в условиях хронического воспаления [57].

Уровень циркулирующих окисленных ЛПНП у больных ОА сочетается как с синовиальным, так и с системным воспалением [47]. В исследовании 140 пациентов установлено наличие положительной корреляции содержания окисленных ЛПНП и титром антител к ним с содержанием С-РП, и отрицательной – с содержанием ХС ЛПВП; титр антител независимо сочетался с увеличением КИМ СА, однако эта связь значительно ослаблялась после учета активности воспаления. На этом основании было сделано заключение, что содержание окисленных ЛПНП и антител к ним предрасполагает к ускоренному развитию сосудистого поражения посредством активации воспаления по принципу положительной обратной связи [34, 54].

Результаты многофакторного корреляционного анализа полученных данных также свидетельствовали о том, что повышение уровня в крови модифицированных липопротеинов оказывало повреждающее влияние на сосудистую стенку опосредованно, через активацию воспаления, так как содержание модифицированных ЛПНП и ЛПОНП находилось в сильной прямой связи с уровнем С-РП, но не коррелировало с показателями ремоделирования сосудистой стенки.

Большинство исследований, в которых изучалась природа сердечно-сосудистых осложнений ОА или других заболеваний иммунновоспалительного генеза, проведено на лицах на ранних этапах заболевания, и наличие сосудистых поражений основывалось на суррогатных маркерах, таких как КИМ СА, ЭЗР, скорость проведения пульсовой волны, ЛПИ. На основании этих данных делалось заключение о наличии или отсутствии атеросклеротических поражений сосудов сердца, хотя, по мнению многих исследователей, эти показатели позволяют только предположить наличие коронароатеросклероза, и то косвенно, только на отдаленных этапах развития заболеваний.

В настоящее время считается доказанным, что дисфункция эндотелия, увеличение КИМ СА, уменьшение ЛПИ у лиц на ранних этапах развития ОА отражают морфофункциональные изменения стенки аорты и магистральных артериальных сосудов, которые являются результатом не столько атеросклероза, как гипертрофии глад-

комышечных клеток, характерной для артериосклероза. Это подтверждается тем, что подобные изменения имеют генерализованный характер и закономерно сочетаются с нарушениями в системе микроциркуляции, что свойственно для артерио-, но не атеросклероза [3, 41].

Полученные в проведенном исследовании данные также свидетельствуют о том, что у больных на ранних этапах развития ОА сосудистые нарушения в большей степени соответствовали артериосклеротическому типу поражения, чем атеросклеротическому. Прежде всего, они имели системный характер и отмечались как в макрососудах – аорте, сонной и плечевой артериях, проявляясь увеличением КИМ СА, уменьшением ЛПИ и ослаблением ЭЗР, так и в артериях микроциркуляторного русла с уменьшением выраженности РГ, уменьшением скорости потока крови в сонной и плечевой артериях. В то же время, наличие бляшек в сонных артериях имело единичный характер. Помимо этого, хотя при проведении парного корреляционного анализа метаболические проатерогенные факторы коррелировали с сосудистыми нарушениями, эта зависимость исчезала в многофакторном регрессионном анализе при учете выраженности системного воспаления. В то же время, зависимость между активностью системного воспаления и сосудистыми нарушениями, отмеченная в парном анализе, сохранялась после учета традиционных метаболических, прежде всего липидных факторов атерогенеза.

У больных ОА клинически выраженное истинно атеросклеротическое поражение венечных сосудов отмечается не ранее, чем через 10–12 лет от начала процесса, несмотря на раннее появление выраженных метаболических нарушений проатерогенного характера и признаков сосудистого поражения, таких как увеличение КИМ СА [4]. Поэтому считается бесспорным, что риск развития атеросклероза у больных ОА в большей степени определяется длительностью заболевания, чем его выраженностью и выраженностью традиционных факторов риска [40].

Существенную роль в функциональном и структурном ремоделировании стенки артериальных сосудов у больных ОА играла активация РАС, и практически все показатели этих нарушений в парном корреляционном анализе находились в сильной связи с активностью АПФ. Однако эта связь или исчезала (с КИМ СА), или значительно ослаблялась (с ЭЗР, РГ, ЛПИ) после учета

содержания С-РП в плазме крови, свидетельствуя о том, что повреждающее действие повышенной активности РАС в данных условиях в значительной мере опосредовано активацией воспаления.

Наличие двусторонней связи между активностью РАС и воспалением установлено во многих исследованиях. Показано, что ангиотензиноген – субстрат для образования ангиотензина II – является одним из белков острой фазы воспаления, тогда как ангиотензин II стимулирует экспрессию ядерного фактора κВ и активационного протеина-1, ответственных за развитие воспаления. В то же время, ангиотензин II относится к числу наиболее мощных митогенов, и его активация в сосудистой стенке при воспалении обуславливает гипертрофию гладкомышечных клеток и возрастание толщины стенки.

В результате особенностей сосудистого поражения при выраженном воспалении у бессимптомных пациентов с РА распространенность ишемии миокарда при проведении пробы с добутамином примерно равна таковой у лиц с СД 2-го типа, но при значительно менее выраженном обструктивном поражении венечных сосудов. В то же время, у лиц с РА и ишемией уровень С-РП в сыворотке крови в 6 раз выше, чем у пациентов с РА, но нормальными показателями стресс-эхокардиографии. Эти данные позволили сделать заключение, что микроциркуляторные нарушения, связанные с наличием интенсивной воспалительной реакции, являются важнейшим фактором уменьшения коронарного резерва у лиц с РА [51].

Таким образом, ОА, как и другие патологические состояния, которые сочетаются с системным воспалением (РА, СКВ, МС, СД), сопровождаются развитием уже на ранних этапах проатерогенных изменений метаболизма, являющихся проявлением ИР (диабетической дислипидемии, гипергликемии, модификации ЛПНП и ЛПОНП), а также выраженных сосудистых нарушений. Однако эти нарушения в большей степени соответствуют артериосклеротическому типу поражения, имеют генерализованный характер и проявляются морфофункциональным ремоделированием как магистральных сосудов, так и сосудов микроциркуляции. Это положение подтверждается наличием связи между признаками сосудистого поражения только с показателями интенсивности системного воспаления, но не с традиционными факторами атерогенеза. Раз-

витие атеросклероза венечных артерий происходит, по-видимому, на более поздних этапах основного заболевания, что подтверждается данными литературы о появлении его клинических проявлений примерно через 10–12 лет после возникновения выраженного проатерогенного метаболического фона.

Однако артериосклеротическое сосудистое поражение оказывает сопоставимое с атеросклерозом влияние на дилататорные возможности периферических сосудов, в частности – сосудов сердца. Поэтому в условиях системного воспаления клинические проявления ИБС отмечаются уже на фоне незначительно поврежденных или даже ангиографически интактных венечных сосудов, а развитие атеросклеротической бляшки, даже не достигающей существенной выраженности, приводит на фоне исчерпанного коронарного расширительного резерва к критическому нарушению кровоснабжения миокарда. Поэтому в подобных условиях развитие инфаркта миокарда часто отмечается на фоне стеноза венечных артерий, не превышающего 50 % просвета сосудов. Эти данные означают, что как диагностика ИБС, так и ее лечение и принципы предупреждения развития ОКС в условиях выраженного системного воспаления должны базироваться на принципиально иных основах.

## Литература

1. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.
2. Anselmi M., Garbin U., Agostoni P. et al. Plasma levels of oxidized-low-density lipoproteins are higher in patients with unstable angina and correlated with angiographic coronary complex plaques // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 185. – P. 114–120.
3. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A. et al. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1273–1278.
4. Aviña-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59. – P. 1690–1697.
5. Batuca R., Ames P.R.J., Isenberg D.A., Alves J.D. Antibodies toward high-density lipoprotein components inhibit paraoxonase activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 137–146.
6. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // *Osteoarthritis. Cartilage*. – 2013. – Vol. 21. – P. 16–21.
7. Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 201. – P. 32–40.
8. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions

- // *Ann. Rheum. Dis.*– 2009.– Vol. 68.– P. 460–469.
9. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 196.– P. 756–763.
10. De Boer O.J., van der Meer J.J., Teeling P. et al. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques // *J. Pathol.*– 2010.– Vol. 220.– P. 499–508.
11. Deng Y., Scherer P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*– 2010.– Vol. 1212.– P. E1–E19.
12. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Testa A. et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease // *Medicine (Baltimore).*– 2003.– Vol. 82.– P. 407–413.
13. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia // *J. Autoimmun.*– 2007.– Vol. 28.– P. 69–75.
14. Hamdi W., Bouaziz M.C., Zouch I. et al. Assessment of Preclinical Atherosclerosis in Patients with Ankylosing Spondylitis // *J. Rheumatol.*– 2012.– Vol. 39.– P. 1146–1154.
15. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.*– 2002.– Vol. 91.– P. 281–291.
16. Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S. et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam study // *Ann Rheum Dis.*– 2012.
17. Hudgins L.C., Parker T.S., Levine D.M. et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers // *J. Lipid. Res.*– 2003.– Vol. 44.– P. 1489–1498.
18. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*– 2005.– Vol. 32.– P. 1213–1218.
19. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.*– 2006.– Vol. 18.– P. 289–297.
20. Kasapis C., Thompson P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review // *JACC.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1563–1569.
21. Katz J.D., Agrawal S., Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome // *Cur. Opinion. Rheumatol.*– 2010.– Vol. 22.– P. 512–519.
22. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R., American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 2710–2738.
23. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Yamasaki S. et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.*– 2011.– Vol. 31.– P. 451–456.
24. Khovich W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // *J. Lipid Res.*– 2004.– Vol. 45.– P. 1169–1196.
25. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Vasakos S. et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.*– 2005.– Vol. 64.– P. 765–766.
26. Li D., Patel A.R., Klibanov A.L. et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2010.– Vol. 3.– P. 464–472.
27. Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.*– 2011.– Vol. 70.– P. 929–934.
28. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 1185–1192.
29. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthritis Rheum.*– 2005.– Vol. 52.– P. 722–732.
30. Matsuura E., Kobayashi K., Tabuchi M., Lopez L.R. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis // *Progr. Lipid Res.*– 2006.– Vol. 45.– P. 466–486.
31. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 651–657.
32. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Veldhuijzen van Zanten J. et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review // *Rheumatology (Oxford).*– 2008.– Vol. 47.– P. 239–248.
33. Nurmohamed M.T., Kitas G. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start? // *Ann. Rheum. Dis.*– 2011.– Vol. 70.– P. 881–883.
34. Peters M.J., van Halm V.P., Voskuyl A.E. et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study // *Arthritis Rheum.*– 2009.– Vol. 61.– P. 1571–1579.
35. Peters M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Relations Between Autoantibodies Against Oxidized Low-Density Lipoprotein, Inflammation, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis // *J. Rheumatol.*– 2013.– Vol. 35.– P. 1495–1499.
36. Pollono E.N., Lopez-Olivo M.A., Lopez J.A. et al. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.*– 2010.– Vol. 29.– P. 947–955.
37. Pottie P., Presle N., Terlain B. et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted // *Ann. Rheum. Dis.*– 2006.– Vol. 65.– P. 1403–1405.
38. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // *Postgrad. Med.*– 2009.– Vol. 12.– P. 9–20.
39. Radovits B.J., Fransen J., Al Shamma S. et al. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.*– 2010.– Vol. 62.– P. 362–370.
40. Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.*– 2006.– Vol. 144.– P. 249–256.
41. Roux-Lombard P., Pagano S., Montecucco F. et al. Autoantibodies as emergent prognostic markers and possible mediators of ischemic cardiovascular diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*– 2010.– Vol. 10.– P. 1–14.
42. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // *Circulation.*– 2003.– Vol. 108.– P. 2957–2963.
43. Semb A.G., Kvien T.K., Aastveit A.H. et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 1996–2001.
44. Sodergren A., Karp K., Boman K. et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: Very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness // *Arthritis Res. Ther.*– 2010.– Vol. 12.– P. R158–R163.
45. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 1920–1925.
46. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R. et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering // *Arthritis Rheum.*– 2009.– Vol. 61.– P. 1328–1336.
47. Stamatelopoulos K.S., Kitas G.D., Papamichael C.M. et al.

- Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes. A Comparative Study // *ATVB.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1702–1708.
48. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 515–581.
49. Toms T.E., Symmons D.P., Kitas G.D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 301–326.
50. Toutouzas K., Sfrikakis P.P., Karanasos A. et al. Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study // *Rheumatol.* – 2013. – Vol. 52. – P. 76–80.
51. Turesson C., Jarenos A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 952–955.
52. Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M. et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis // *ATVB.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1014–1026.
53. Van Halm V., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 184–188.
54. Van Leeuwen H.J., Heezius E.C., Dallinga G.M. et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1359–1366.
55. Vlachopoulos C., Dima I., Aznaouridis K. et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2193–2000.
56. Vuilleumier N., Bas S., Pagano S. et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumat.* – 2010. – Vol. 62. – P. 2640–2650.
57. Vuilleumier N., Bratt J., Alizadeh R. et al. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): Potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity // *Scand. J. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 39. – P. 447–453.
58. Yusuf E., Ioan-Facsinay A., Bijsterbosch J. et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1282–1284.

Надійшла 25.01.2016 р.

## Механізми розвитку серцево-судинної патології при остеоартрозі

В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

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

**Мета роботи** – визначити особливості розвитку судинного ураження в пацієнтів з остеоартрозом (ОА), дослідити участь у ньому традиційних чинників серцево-судинного ризику і факторів, пов’язаних із наявністю системного запалення.

**Матеріал і методи.** Обстежено три групи осіб: 1-ша (основна) – 83 пацієнти з ОА, 2-га (порівняння) – 20 пацієнтів з метаболічним синдромом без ОА, 3-тя (контролю) – 25 здорових осіб. Усі групи були порівняними за віком, статтю. Хворим проводили доплерографічне дослідження периферичних судин, визначали величину ендотеліального розслаблення плечової артерії з оцінкою внутрішньопросвітнього діаметра і швидкості кровотоку. Також визначали кісточно-плечовий індекс, досліджували ліпідний і ліпопротеїновий спектр крові, вміст у плазмі крові глюкози і глікозильованого гемоглобіну. Оцінку вираженості системного запалення проводили за рівнем у плазмі крові С-реактивного протеїну та малонового діальдегіду.

**Результати.** Встановлено, що ОА вже на ранніх етапах супроводжується розвитком виражених судинних порушень на тлі системного запалення та проатерогенних змін метаболізму у вигляді інсулінорезистентності, діабетичної дисліпідемії, гіперглікемії, модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. Проте судинні порушення більшою мірою відповідали артеріосклеротичному типу ураження, мали генералізований характер і виявлялися морфофункціональним ремоделюванням як магістральних судин, так і судин мікроциркуляторного русла. Це положення підтверджується наявністю зв’язку між ознаками судинного ураження тільки з показниками інтенсивності системного запалення, проте не з традиційними факторами атерогенезу. Розвиток атеросклерозу вінцевих артерій виникає на більш пізніх етапах основного захворювання, що підтверджується даними літератури про появу його клінічних ознак приблизно через 10–12 років після виникнення вираженого проатерогенного метаболічного фону.

**Висновки.** Значне підвищення серцево-судинного ризику в осіб на ранніх етапах розвитку ОА пов’язане значно більшою мірою з розвитком генералізованого артеріосклерозу, ніж атеросклеротичного ураження вінцевих судин. Морфофункціональні судинні порушення в осіб з ОА є наслідком, перш за все, системного запалення і можуть виникати на тлі незначно виражених традиційних чинників атерогенезу. Як діагностика ішемічної хвороби серця, так і її лікування та принципи запобігання розвитку гострого коронарного синдрому в умовах вираженого системного запалення повинні базуватися на принципово інших основах, ніж при класичному типі перебігу ішемічної хвороби серця.

**Ключові слова:** остеоартроз, системне запалення, артеріосклероз, атеросклероз, ішемічна хвороба серця.

## Mechanisms of development of cardiovascular pathology in osteoarthritis

V.M. Kovalenko, T.V. Talaieva, A.S. Kozlyuk, V.V. Bratus

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

**The aim** – to study the pathogenetic specificity of the vascular injury in patients with OA, the role of the traditional cardiovascular risk factors and, especially, factors linked to the systemic inflammation.

**Material and methods.** There were investigated 3 groups of patients – 1st group (main) – 83 patients with osteoarthritis (OA), 2nd group (reference group) – 20 patients with metabolic syndrome without OA, 3rd group (control group) – 25 healthy persons. All groups were comparable by age and sex. In all patients vascular Doppler study was performed; besides, we determined endothelial dependent relaxation of the brachial artery with evaluation of intraluminal diameter and blood flow velocity, ankle-brachial index, lipid and lipoprotein blood spectrum, glucose and glycated hemoglobin blood content. The extent of the systemic inflammation was evaluated by C-reactive protein and malonaldehyde blood content.

**Results.** The obtained data witness that OA even in early stages is accompanied with significant vascular damage on background of systemic inflammation and proatherogenic metabolic changes, such as insulin resistance, diabetic dyslipidemia, hyperglycemia, modification of LDL and VLDL. Nevertheless, vascular damages corresponded more to arteriosclerotic type, were generalized and appeared as morpho-functional remodelling of both systemic vessels and micro-circulatory vessels. The signs of the vascular damage were related to the indexes of systemic inflammation, but not to the traditional factors of atherogenesis.

**Conclusions.** Pronounced increase of cardiovascular risk in patients on the early stages of OA is related to the development of generalized arteriosclerosis, but not to the coronary atherosclerosis. Morpho-functional vascular disturbances in patients with OA are the consequences of mainly systemic inflammation. This should be taken into account in diagnosis, treatment and prevention of acute coronary syndrome.

**Key words:** osteoarthritis, systemic inflammation, arteriosclerosis, atherosclerosis, ischemic heart disease.