

Значение воспаления в развитии жесткости сосудистой стенки

С.М. Носков, А.А. Заводчиков,
К.Ю. Широкова, И.Г. Красивина, А.А. Лаврухина

ГБОУ ВПО
«Ярославская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России

Yaroslavl State Medical
Academy, Ministry of
Health of Russia

Контакты: Андрей
Александрович
Заводчиков and-zavodchikov@yandex.ru

Contact: Andrei
Aleksandrovich
Zavodchikov and-zavodchikov@yandex.ru

Поступила 11.07.12

В статье рассматривается проблема жесткости артериальной стенки при ревматических заболеваниях. Показана роль воспаления в патогенезе увеличения сосудистой жесткости, рассмотрены ее механизмы на уровне изменения клеточных компонентов, клинические признаки ассоциации воспаления и артериальной жесткости и возможности ее уменьшения, поиск новых терапевтических стратегий снижения жесткости артериальных сосудов с помощью применения противоревматических препаратов.

Ключевые слова: воспаление, сосудистая жесткость, ревматические заболевания.

SIGNIFICANCE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR WALL STIFFNESS

S.M. Noskov, A.A. Zavodchikov, K.Yu. Shirokova, I.G. Krasivina, A.A. Lavrukina

This review deals with arterial wall stiffness in rheumatic diseases. It shows a role of inflammation in the pathogenesis of increased vascular stiffness, considers its mechanisms at the level of altered cell components, the clinical signs of an inflammation-arterial stiffness association and the possibilities of its reduction, and a search for novel therapeutic strategies to diminish the stiffness of arterial vessels with antirheumatic drugs.

Key words: inflammation, vascular stiffness, rheumatic diseases.

Увеличение артериальной жесткости является следствием фиброза и деградации эластичных волокон крупных артерий. Повышенная жесткость артерий приводит к изолированной систолической артериальной гипертензии (АГ). В свою очередь увеличение систолического артериального давления (САД) — важная причина неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение жесткости артерий связано с повышением риска развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности независимо от артериального давления (АД) [1–3].

Повышенная жесткость артерий ассоциируется с процессом старения и часто сочетается с гипертензией, высоким потреблением натрия, сахарным диабетом, дислипидемией, ожирением, нейрогормональной активацией симпатической нервной системы [4, 5]. Эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, сосудистому воспалению, гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток, повышенной деградации коллагена и эластина [6, 7].

Важную роль в патогенезе увеличения жесткости артериальной стенки может играть воспаление.

Механизмы повышения артериальной жесткости: изменения клеточных компонентов

Увеличение артериальной жесткости проявляется утолщением комплекса «интима—медиа», что сопровождается изменением просвета артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных

клеток, увеличением количества коллагена и снижением содержания эластина. Характерным проявлением увеличения артериальной жесткости является усиление фрагментации молекул эластина, что опосредовано активацией различных типов матриксных металлопротеиназ (ММП) и сериновых протеиназ [8].

Активность ММП в среднем и внутреннем слоях артериальных сосудов увеличивается с возрастом, и одновременно снижается активность тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (ТИМП2), являющегося эндогенным антагонистом ММП. Относительный дисбаланс между ММП и ТИМП2 играет важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и последующем изменении артериальной жесткости. В дополнение к деградации эластина коллагенолитическая активность ММП приводит к созданию рыхлого, более жесткого коллагена. Кроме того, деградация внеклеточного матрикса базальной мембраны активированными ММП и стимуляция хемотаксиса могут привести к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток в интиму [9]. Повышение активности ММП может быть сопряжено с усилением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия, повышением содержания провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [10, 11].

Роль воспаления в увеличении артериальной жесткости

Артериальная жесткость в значительной степени зависит от активности ангиотензина II,

повышение которой способствует активации НАДФ-оксидазы, снижению биодоступности NO и увеличению производства активных форм кислорода [12].

Повышение уровня ангиотензина II стимулирует ММП, которые ингибируют белки – предшественники трансформирующего фактора роста β (ТФР β), вызывая снижение его активности. Ангиотензин II также активирует цитокины, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ17 и интерлейкин-6 [13, 14].

Исследования фрагментов грудной аорты умерших пожилых людей продемонстрировали повышение в них уровня ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II, рецепторов ангиотензина типа 1 ММП и МХБ1 по сравнению с образцами молодых лиц, что позволяет думать об участии воспаления в патогенезе повышения артериальной жесткости [11].

Важную роль в развитии воспаления и ремоделировании сосудистой стенки может играть активация МХБ1 и С-С-рецептора хемокина 2. Дальнейшее стимулирование артериального воспаления определяется экспрессией молекул клеточной адгезии, увеличением секреции ММП, провоспалительных цитокинов и усилением сосудистой миграции гладкомышечных клеток [15, 16].

Провоспалительные цитокины стимулируют локальный синтез С-реактивного белка (СРБ) в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. СРБ в свою очередь способствует развитию воспаления сосудистой стенки и нарушению функции эндотелия [17, 18]. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь СРБ с артериальной жесткостью [19, 20].

Показано, в частности, что он тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции, которая может привести к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии. В то же время воспалительные изменения индуцируют развитие сосудистого фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют увеличению артериальной жесткости [21].

Окислительное повреждение может усиливать сосудистое воспаление и пролиферацию клеток, повышая тем самым жесткость артерий [22].

Клинические признаки ассоциации воспаления и артериальной жесткости

Определение уровня СРБ широко используется для оценки активности хронического системного воспаления. Многочисленные исследования показали, что он также является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23].

Исследование, проведенное у людей с нормальным уровнем АД, показало, что повышение уровня СРБ является независимым предиктором развития у них в будущем АГ. На основании этих результатов высказано предположение, что системное воспаление может играть определенную роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, приводящего к развитию АГ [24].

У лиц без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска высокий уровень гомоцистеина, который является маркером повышенного внеклеточного окислительного стресса, коррелировал с увеличением скоро-

сти распространения пульсовой волны (СРПВ) и индексом аугментации, независимо от возраста, пола, АД, роста, массы тела, частоты сердечных сокращений и уровня СРБ [22].

В 20-летнем наблюдении за 825 мужчинами было показано, что единственным независимым предиктором повышения СРПВ в период наблюдения был уровень СРБ, а не АД, концентрация глюкозы и окружность талии, что свидетельствовало о важности хронического воспаления в прогрессировании артериальной жесткости [24].

Подтверждением взаимосвязи воспаления и ремоделирования сосудистой стенки могут служить результаты исследования жесткости сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями [25].

Исследование жесткости артерий у 32 больных псоиатическим артритом (ПсА) и 22 практически здоровых добровольцев выявило повышение индекса аугментации в плечевой артерии у больных ПсА в 3,5 раза ($p < 0,001$), а в аорте – на 44,3% ($p < 0,05$). Данные изменения были взаимосвязаны с такими показателями активности ПсА, как число болезненных суставов ($r = 0,44$; $p = 0,014$), число припухших суставов ($r = 0,45$; $p = 0,01$), наличие системных проявлений ($r = 0,45$; $p = 0,011$), увеит ($r = 0,38$; $p = 0,036$), а также с фибринолитической активностью сосудистой стенки ($r = 0,57$; $p = 0,0013$) [26].

При изучении распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 312 пациентов с ревматоидным артритом (РА) увеличение СРПВ в аорте > 12 м/с при РА встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), у женщин с РА также была повышена ригидность периферических артерий [27].

Использование лекарственных препаратов для коррекции артериальной жесткости

Прогрессирование артериальной жесткости эффективно сдерживают препараты, блокирующие активацию РАС. В одном из исследований у мужчин старше 65 лет с АГ, получавших в течение 3 мес ингибиторы рецепторов ангиотензина II (валсартан), ангиотензин-превращающего фермента (тенокаприл) либо кальциевых каналов (нифедипин), была оценена динамика СРПВ по плечелодыжечному индексу. Максимальное снижение СРПВ отмечалось при использовании валсартана, менее выраженное – на фоне приема тенокаприла. Нифедипин не оказал значимого влияния на этот показатель [28].

В аналогичном исследовании у пациентов с АГ валсартан снижал СРПВ более эффективно, чем нифедипин, несмотря на сходные величины уменьшения АД [29].

Применение липид-снижающих препаратов также приводит к уменьшению артериальной жесткости. В исследовании M. Lundeg и соавт. [30] 40 здоровых мужчин в возрасте $43,3 \pm 5,8$ года получали в течение 30 дней 10 мг флувастатина вместе с 20 мг валсартана либо плацебо. СРПВ за это время снизилась на 10,9% в основной группе и не изменялась в группе плацебо ($p < 0,05$). Снижение артериальной жесткости сопровождалось уменьшением концентрации СРБ при неизменных параметрах липидного статуса. Через 7 мес после завершения терапии снижение СРПВ частично сохранялось (69% от первоначального улучшения). Значение этого

показателя возвращалось к исходному уровню через 10 мес. Таким образом, краткосрочное лечение мужчин среднего возраста низкими дозами флувастатина и валсартана привело к длительному улучшению артериальной жесткости.

Изучение выборки из 120 пациентов (из них 83 женщины) с нарушениями липидного обмена, 80 из которых имели факторы риска и 40 — ишемическую болезнь сердца, показало, что аторвастатин в большей степени снижает уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 41,5% и СРПВ по артериям эластического типа (на 16,3%), чем симвастатин, флувастатин, ловастатин и ципрофибрат [31].

Подавление воспаления противоревматическими препаратами также может сопровождаться уменьшением артериальной жесткости. У пациентов с РА повышение СРПВ значительно замедлялось после применения в лечении ингибиторов ФНО α [32].

Эти данные были подтверждены еще в одной работе, где 36 больных с РА, анкилозирующим спондилоартритом и ПсА в течение года получали терапию ингибиторами ФНО α , а 19 пациентов составили группу контроля. СРПВ улучшалась в основной (-0,54 от 0,79 м/с), но не в контрольной группе (0,06 от 0,61 м/с) с уровнем достоверности различий $p=0,004$ [33].

У 33 больных с РА (19 резистентны к терапии ингибиторами ФНО α) лечение ритуксимабом не приводило ни к каким изменениям артериальной жесткости ни пос-

ле 6, ни через 12 мес. СРПВ составила $8,1\pm 3,1$ м/с на начальном этапе, $8,1\pm 2,8$ м/с через 6 мес и $8,0\pm 2,7$ через 12 мес. Общий холестерин и холестерин ЛПНП достоверно увеличивались, но концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов не изменялись. Наблюдалось значительное улучшение DAS28, СОЭ и СРБ [34].

У больных анкилозирующим спондилитом артериальная жесткость ассоциировалась с возрастом, уровнем САД, концентрацией холестерина ЛПВП. Шестимесячная терапия ингибиторами ФНО α не вызывала изменений артериальной жесткости [35].

У больных с ревматической полимиалгией СРПВ была достоверно выше, чем в контрольной группе, и существенно уменьшилась после назначения глюкокортикоидов. Изменение СРПВ аорты коррелировало с изменением уровня СРБ в плазме крови [36].

В эксперименте хондроитин сульфат сдерживал прогрессирование сосудистых изменений при хроническом артрите [37].

Таким образом, возрастание артериальной жесткости может базироваться в том числе и на воспалительных механизмах. Вероятно, противоревматические препараты могут с успехом использоваться для снижения жесткости артериальных сосудов. Не исключено, что эффективным средством ее коррекции могут оказаться также медленнодействующие симптоматические препараты, применяемые для терапии остеоартроза.

ЛИТЕРАТУРА

- Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–5.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203–6.
- Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384–90.
- Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388–95.
- Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932–43.
- Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139–46.
- Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–7.
- Jacob M.P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003;57:195–202.
- Wang M., Lakatta E.G. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension* 2002;39:865–73.
- Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251–62.
- Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007;50:219–27.
- Csiszar A., Ungvari Z., Edwards J.G. et al. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function. *Circ Res* 2002;90:1159–66.
- Csiszar A., Ungvari Z., Koller A. et al. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries. *FASEB J* 2003;17:1183–5.
- Spinetti G., Wang M., Monticone R. et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1397–402.
- Ishibashi M., Hiasa K., Zhao Q. et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 on monocytes in hypertension-induced vascular inflammation and remodeling. *Circ Res* 2004;94:1203–10.
- Viedt C., Vogel J., Athanasiou T. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:914–20.
- Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–8.
- Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439–41.
- Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118–22.
- Nagano M., Nakamura M., Sato K. et al. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005;180:189–95.
- Boos C.J., Lip G.Y. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between

- inflammation and hypertension? *J Hum Hypertens* 2005;19:511–3.
22. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A. et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis* 2011;218:90–5.
 23. Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J* 2012;53:258–61.
 24. McEniery C.M., Spratt M., Munnelly M. et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56:36–43.
 25. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2009;5:38–48.
 26. Ребров А.П., Гайдукова И.З. Повреждение эндотелия и жесткость сосудистой стенки у больных псориатическим артритом. *Саратов науч-мед журн* 2009;5:544–8.
 27. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. *Тер арх* 2009;6:29–33.
 28. Takami T., Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003;26:609–14.
 29. Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T. et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17(1 Pt 1):1050–5.
 30. Lunder M., Janic M., Jug B., Sabovic M. The effects of low-dose fluvastatin and valsartan combination on arterial function: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med* 2012;23:261–6.
 31. Цома В.В. Возможности медикаментозной коррекции жесткости сосудов при дислипидемии. *Международн эндокринол журн* 2008;6:18.
 32. Maki-Petaja 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- α therapy. *Circulation* 2006;114:1185–92.
 33. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K. et al. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012;doi:10.1038/ajh.2012.12.
 34. Mathieu S., Pereira B., Dubost J.J. et al. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1107–11.
 35. Capkin E., Karkucak M., Kiris A. et al. Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:910–4.
 36. Schillaci G., Bartoloni E., Pucci G. et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1151–6.
 37. Martinez-Calatrava M.J., Largo R., Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. *Osteoarthr Cartilage* 2010;18(Suppl 1):S12–S16.