

С. В. Яркова

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МАРКЕРІВ ПРОГРЕСУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ З ПОКАЗНИКАМИ ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ІІ СТАДІЇ

С. В. Ярковая

Взаимосвязь маркеров прогрессирования атеросклероза с показателями васкулярного ремоделирования у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии

S. V. Yarkova

Relationship markers of progression of atherosclerosis with vascular remodeling parameters in patients with the second stage of encephalopathy

Проведено дослідження стану маркерів прогресування атеросклерозу та ремоделювання, їх взаємозв'язків у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) ІІ стадії. Був обстежений 181 пацієнт. У всіх хворих вивчали стан брахіоцефальних судин та рівень С-реактивного білка, матриксної металопротеїнази-9, оксиду азоту, показники ліпідного спектра. Проведене дослідження продемонструвало наявність кореляційних взаємозв'язків різного ступеня між біомаркерами прогресування атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, ремоделювання та проявами васкулярної структурно-функціональної перебудови у хворих на ДЕ ІІ стадії. Це свідчить про внесок цих біохімічних чинників у прогресування атеросклеротичного ураження та ремоделювання судин та робить вивчення їх ролі у процесах атерогенезу, ремоделювання, їх взаємозв'язків та прогностичної цінності одним з найактуальніших завдань сучасної клінічної медицини.

Ключові слова: цереброваскулярні захворювання, атеросклероз, матриксна протеїназа-9, екстрацелюлярний матрикс, оксид азоту, С-реактивний білок

Проведено исследование состояния маркеров прогрессирования атеросклероза и ремоделирования, их взаимосвязей у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Был обследован 181 пациент. У всех больных изучали состояние брахиоцефальных артерий и уровень С-реактивного белка, матриксной протеиназы-9, оксида азота, показатели липидного спектра. Проведенное исследование продемонстрировало наличие корреляционных взаимосвязей разной степени между биомаркерами прогрессирования атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования и проявлениями васкулярной структурно-функциональной перестройки у больных ДЭ II стадии. Это свидетельствует о вкладе этих биохимических факторов в прогрессирование атеросклеротического поражения и ремоделирования сосудов и ставит изучение их роли в процессах атерогенеза, ремоделирования, их взаимосвязей и прогностической ценности в ряд актуальных задач современной клинической медицины.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, матриксная протеиназа-9, экстрацеллюлярный матрикс, оксид азота, С-реактивный белок

It was undertaken a study of the state of markers of the progression of atherosclerosis and remodeling, their relationships in patients with the second stage of encephalopathy. A 181 patient is inspected. For all patients was studied the state of brachiocephalic vessels and the level of C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9, NO, lipid spectrum. The undertaken study demonstrated the presence of correlation relationships between biomarkers of varying degrees of progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction, remodeling and displays of vascular displays structural and functional reorganization in patients with the second stage of encephalopathy. It testifies to the deposit of these biochemical factors in the progression of atherosclerotic lesions and vascular remodeling and puts explore their role in the processes of atherogenesis, remodeling, their relationships and their predictive value in a number of the most pressing problems of modern clinical medicine.

Keywords: cerebrovascular disorders, atherosclerosis, matrix metalloproteinase-9, extracellular Matrix, cerebrovascular disease, nitric oxide, C-reactive protein

Для сучасної медицини цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем. Це обумовлено їх поширеністю та впливом на тривалість і якість життя, інвалідизацію пацієнтів [6].

У патогенезі розвитку ЦВЗ важлива роль відводиться стану прозапальних чинників, міжклітинного матриксу, дисфункції ендотелію і перекисному окисленню ліпідів [2, 3, 9, 12, 13].

На сьогоднішній день доведеною є сильна асоціація рівня С-реактивного білка (СРБ) з поширенням атеросклерозу [1, 2, 7, 11, 14]. У процесі атерогенезу відбувається ендотеліальна адгезія лейкоцитів (моноцитів і Т-лімфоцитів) з подальшим проникненням у судинну стінку, де активований моноцит трансформується у макрофаг, який виділяє прозапальні цитокини. А прозапальні цитокини, у свою чергу, сприяють підвищенню рівня СРБ [5]. Прозапальну активацію розглядають не тільки як предиктор розвитку атеросклерозу, але й як чинник, що сприяє дисбалансу між фібринолізом та тромбозом при дестабілізації атеросклеротичної бляшки [2, 11].

Іншим важливим чинником, який відіграє значну роль у прогресуванні атеросклерозу та ремоделюванні

судин, є матриксна протеїназа-9 [2, 5, 8, 10]. Вважається, що деградація колагену в судинній стінці пов'язана з підвищенням рівня ММП-9 [2, 5]. У свою чергу, деградація колагену покритишки атеросклеротичної бляшки (АСБ) призводить до її нестабільності. Дійсно, у пацієнтів з нестабільними бляшками реєструється підвищений рівень ММП-9, особливо у плечовій зоні атероми [5, 8, 10].

Слід також зазначити роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) у патогенезі ЦВЗ. Ендотелій реагує на вплив прозапальних чинників, виробляє вазоактивні речовини. Серед них — така важлива субстанція як оксид азоту (NO) [3, 4, 13]. Будучи універсальним регулятором метаболічних процесів, оксид азоту також бере участь у процесі перекисного окислення ліпідів, впливає на клітинну проліферацію та інші чинники атерогенезу [4, 13].

Таким чином, показники секреторної активності міжклітинного матриксу, атерогенезу та ЕД є важливими маркерами прогресування атеросклерозу. Вивчення їх рівня і взаємозв'язків є перспективним у плані оцінювання і прогнозування перебігу ЦВЗ.

Завданнями цієї роботи були дослідження стану маркерів прогресування атеросклерозу та ремоделювання, їхніх взаємозв'язків між собою та з проявами васкулярної структурно-функціональної перебудови у хворих

на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії з різними проявами атеросклеротичного ураження судин для оптимізації діагностичних заходів.

Для вирішення цих завдань був обстежений 181 пацієнт. З них — 133 хворі на ДЕ II стадії віком від 42 до 74 років, з яких чоловіків було 36, жінок — 97. У дослідження були включені пацієнти з діагнозом дисциркуляторної енцефалопатії II стадії на тлі церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії. Також було обстежено 48 пацієнтів відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології (група контролю).

З анамнезу відомо, що більшість хворих (84 пацієнти) хворіли протягом 5 років, 31 хворий — від 6 до 10 років, більші терміни захворювання реєструвалися у 18 пацієнтів. З них під постійним амбулаторним спостереженням перебували 53 пацієнти. Курси стаціонарного лікування 1 раз на рік отримували 26 пацієнтів, 2 рази — 7 пацієнтів, рідше — 47 пацієнтів, а 53 пацієнти раніше ніколи не отримували стаціонарного лікування.

Дослідження стану брахіоцефальних артерій (БЦА) здійснювали за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQ C-5 Premium (США). Ехолокацію екстракраніальних артерій проводили лінійним датчиком з частотою 10 МГц.

З біохімічних показників досліджували СРБ, ММП-9, NO, показники ліпідного спектра.

Показники ліпідограми, рівень С-реактивного білка визначали у сироватці крові на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Voecky, Японія) з використанням діагностичних наборів реактивів фірми Cormay (Польща); загальний холестерин (ЗХ) та тригліцериди (ТГ) — ферментативним, колориметричним методом з використанням естерази; ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) — прямим імунотурбідиметричним методом, СРБ — також імунотурбідиметричним методом. Вміст ММП-9 визначали імуноферментним методом з використанням комплексу обладнання ImmunoChem-2100 (High Technology, США) та діагностичного набору "Bender MedSystems" (Австрія).

Рівень нітритів визначали колориметричним методом після депротейнізації з реактивом Грісса на КФК-3-01.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0 ("Statsoft", США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі параметри основної статистики подані у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Достовірність відмінностей між показниками досліджували з використанням методів непараметричної статистики між двома незалежними вибірками за методом Манна — Уїтні. Кореляційні зв'язки між показниками обчислювали з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Результати аналізу вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Під час дослідження БЦА за допомогою дуплексного сканування у першу чергу звертали увагу на товщину комплексу інтима — медіа (ТІМ), наявність та характеристики АСБ. Серед 133 пацієнтів у 104 ТІМ реєструвалась у межах нормативних показників ($\leq 0,09$ см), у 29 пацієнтів ТІМ перевищувала нормативне значення. У 53 хворих виявлені стенотичні ураження різного ступеня. Слід зазначити, що нами виявлений зв'язок між рівнем показників прозапальної активації, ЕД та васкулярного ремоделювання з показниками ТІМ.

У таблиці 1 показано, які порушення ліпідного обміну, обміну процесів запалення, активації матриксних протеаз мають місце в осіб з нормальною та підвищеною товщиною комплексу інтима — медіа.

Виявлено, що особи з ТІМ, яка перевищує нормативні значення, також мають статистично значуще перевищення рівня ТГ, СРБ, ММП-9, зниження рівня NO. Одночасно дослідження показало статистично значуще перевищення СРБ, ММП-9 та зниження рівня NO у осіб зі стенотичним ураженням БЦА, що свідчить про значення цих чинників у ремоделюванні судин.

Таблиця 1. Рівень показників ліпідного профілю, СРБ, ММП-9, оксиду азоту у хворих на ДЕ II стадії залежно від ТІМ

Показник	ТІМ $\leq 0,09$ (n = 104)	ТІМ $> 0,09$, (n = 29)	p
ЗХ, ммоль/л	5,70 (5,03—6,12)	5,80 (5,08—6,59)	0,379
ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (1,18—1,47)	2,60 (1,15—1,38)	0,419
ЛПНЩ, ммоль/л	3,80 (3,20—4,30)	4,10 (3,40—4,90)	0,244
ТГ, ммоль/л	1,30 (0,90—1,90)	1,80 (1,20—2,30)	0,035
СРБ, мг/л	0,80 (0,50—1,90)	2,70 (1,55—2,85)	0,001
ММП-9, нг/мл	54,82 (47,63—60,49)	65,40 (58,22—72,70)	0,000037
Оксид азоту, мкмоль/л	5,00 (4,61—5,48)	4,30 (3,60—4,97)	0,0006

Під час вивчення біохімічних маркерів було виявлено статистичне значуще підвищення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, СРБ, ММП-9 та зниження рівня NO у хворих на ДЕ II стадії порівняно з групою контролю.

Научно ця різниця проілюстрована на малюнках 1—3.

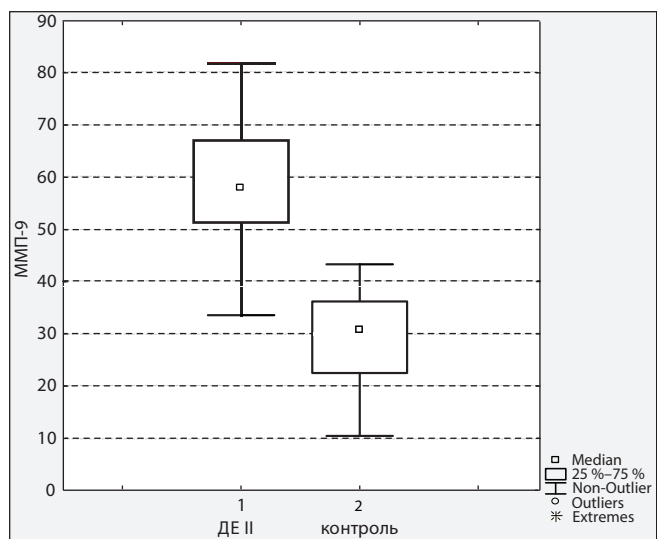


Рис. 1. Рівень ММП-9 у хворих на ДЕ II стадії та у контрольній групі

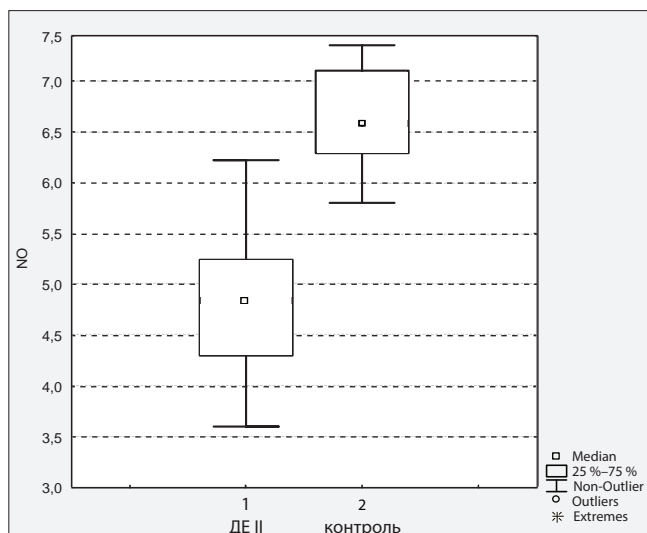


Рис. 2. Рівень оксиду азоту у хворих на ДЕ II стадії та у контрольній групі

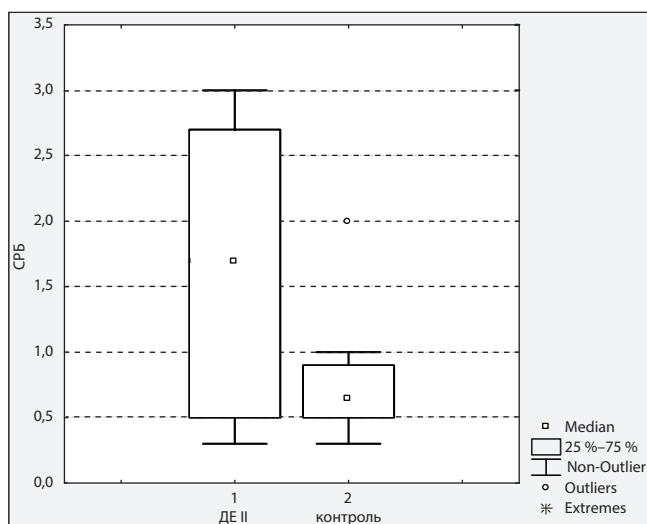


Рис. 3. Рівень СРБ у хворих на ДЕ II стадії та у контрольній групі

Під час дослідження гендерних відмінностей щодо рівнів досліджуваних біомаркерів у хворих на ДЕ II стадії виявлено достовірне підвищення рівня ТГ та ММП-9 у чоловіків. Щодо інших показників, то значущих розбіжностей між цими підгрупами не було виявлено (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень показників ліпідного профілю, СРБ, ММП-9, оксиду азоту у хворих на ДЕ II стадії залежно від статі

Показник	Жінки (n = 97)	Чоловіки (n = 36)	P
ЗХ, ммоль/л	5,73 (5,10—6,26)	5,68 (4,79—6,13)	0,654019
ЛПВЩ, ммоль/л	1,31 (1,19—1,50)	1,20 (1,05—1,38)	0,000851
ЛПНЩ, ммоль/л	3,80 (3,30—4,30)	4,04 (3,05—4,65)	0,655695
ТГ, ммоль/л	1,30 (0,90—1,80)	1,90 (1,10—2,30)	0,031523
Оксид азоту, мкмоль/л	4,93 (4,30—5,48)	4,71 (4,20—5,00)	0,274657
ММП-9, нг/мл	56,22 (47,47—64,18)	61,12 (55,72—72,47)	0,011770
СРБ, мг/л	0,95 (0,50—2,30)	2,00 (1,40—2,70)	0,089188

Дослідження різних вікових підгруп показало, що у пацієнтів старшої вікової групи у абсолютних цифрах реєструється підвищення рівня ЗХ, ЛПНЩ, ТГ, СРБ, ММП-9 та зниження рівня NO. Але рівня статистично значущих ці розбіжності досягають тільки за рівнем ЗХ та ЛПНЩ (табл. 3).

Таблиця 3. Рівень показників ліпідного профілю, СРБ, ММП-9, оксиду азоту у хворих на ДЕ II стадії залежно від віку

Показник	До 55 років (n = 59)	Після 55 років (n = 74)	P
ЗХ, ммоль/л	5,41 (4,65—5,86)	5,89 (5,11—6,37)	0,007639
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 (1,13—1,40)	1,32 (1,19—1,48)	0,082126
ЛПНЩ, ммоль/л	3,70 (3,15—4,15)	4,05 (3,40—4,60)	0,038153
ТГ, ммоль/л	1,95 (1,30—4,95)	2,20 (1,40—4,68)	0,408810
Оксид азоту, мкмоль/л	5,00 (4,50—5,48)	4,71 (4,30—5,00)	0,120106
ММП-9, нг/мл	55,93 (47,98—63,90)	58,95 (53,36—71,68)	0,138283
СРБ, мг/л	0,80 (0,40—2,20)	1,90 (0,90—2,70)	0,161833

Наведені результати досліджень демонструють асоціацію досліджуваних біомаркерів з прогресуванням атеросклерозу, ремоделюванням судин. Виходячи з цього, доцільним є вивчення взаємозв'язків між зазначеними показниками у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку.

Рівень концентрації СРБ у сироватці крові мав сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок з ММП-9 ($r = 0,782, P < 0,05$), зв'язок помірної сили — з ТГ ($r = 0,389, P < 0,05$), з ТІМ ($r = 0,574, P < 0,05$). Негативний кореляційний зв'язок виявлений з показником, що характеризує пружно-еластичні властивості судин, а саме з коефіцієнтом деформації Strain ($r = -0,524, P < 0,05$).

Позитивна кореляція середньої сили була зареєстрована між рівнем ММП-9 та такими показниками: ТГ ($r = 0,318, P < 0,05$), ТІМ ($r = 0,549, P < 0,05$). Негативну спрямованість середньої сили мав взаємозв'язок ММП-9 з NO ($r = -0,366, P < 0,05$), ЛПВЩ ($r = -0,257, P < 0,05$), зі Strain ($r = -0,490, P < 0,05$).

Позитивний зв'язок середньої сили виявлено між сироватковим рівнем оксиду азоту та Strain ($r = 0,337, P < 0,05$). Помірні негативні зв'язки були відзначені з ТІМ ($r = -0,449, P < 0,05$), а негативний зв'язок слабкої сили — з СРБ ($r = -0,214, P < 0,05$).

Серед показників ліпідного профілю плазми крові позитивний кореляційний взаємозв'язок помірної сили був відзначений для вмісту ЗХ з ЛПНЩ ($r = 0,708, P < 0,05$). Сироватковий рівень ЛПВЩ мав негативний кореляційний взаємозв'язок середньої сили з ТГ ($r = -0,257, P < 0,05$), а слабкої сили — з ТІМ ($r = -0,177, P < 0,05$). Позитивна кореляція слабкої сили також виявлена між рівнем ТГ та ТІМ ($r = 0,236, P < 0,05$).

Кореляційні взаємозв'язки таких показників васкулярного ремоделювання як ТІМ та Strain висвітлені вище. Також простежуються кореляційні зв'язки між біохімічними маркерами і кількісними характеристиками АСБ.

Так, виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між відсотком стенозування та сироватковим рівнем ТГ ($r = 0,268, P < 0,05$), ММП-9 ($r = 0,477, P < 0,05$), СРБ ($r = 0,399, P < 0,05$). Відмічений кореляційний зв'язок позитивної спрямованості помірної сили між кількістю АСБ та ТГ ($r = 0,258, P < 0,05$), слабкої сили — з рівнем ММП-9 ($r = 0,181, P < 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало наявність кореляційних взаємозв'язків різного ступеня між біомаркерами прогресування атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, ремоделювання та проявами васкулярної структурно-функціональної перебудови у хворих на ДЕ II стадії. Позитивний кореляційний зв'язок був встановлений між показниками ліпідного профілю, СРБ, ММП-9, ТІМ та кількісними характеристиками стенотичного ураження судин. Також існує позитивний кореляційний зв'язок між рівнем оксиду азоту та Strain. Негативний кореляційний взаємозв'язок був виявлений між рівнем оксиду азоту та ММП-9, ТІМ.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку можна вважати вивчення взаємного впливу біомаркерів один на одного, внесок кожного з них у процеси атерогенезу та ремоделювання.

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити такі висновки.

1. Прогресування хронічної ішемії головного мозку супроводжується васкулярним ремоделюванням, підвищенням показників ліпідного профілю, СРБ, ММП-9 та зниженням рівня оксиду азоту порівняно з цими показниками у осіб без ознак ЦВЗ.

2. Підвищення рівня маркерів міжклітинного матриксу, атерогенезу у хворих на ДЕ II стадії пов'язане зі зростанням дисфункції ендотелію та прогресуванням ремоделювання судин.

3. Наявність значущих кореляційних зв'язків між рівнем ММП-9, маркерів атерогенезу та ЕД з показниками структурно-функціональної перебудови БЦА свідчить про внесок цих біохімічних чинників у прогресування атеросклеротичного ураження та ремоделювання судин, та робить вивчення їх ролі у процесах атерогенезу, ремоделювання, їхніх взаємозв'язків та прогностичної цінності одним з найактуальніших завдань сучасної клінічної медицини.

Список літератури

1. Березин А. Е. Биологические маркеры кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших мозговую ишемическую инсульт: прогностическая ценность С-реактивного протеина / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Запорожский медицинский журнал. — 2011. — Т. 13. — № 5. — С. 97—102.

2. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска /

В. А. Визир, А. Е. Березин // Український медичний часопис. — 2010. — № 2 (76). — III/IV — С. 76—83.

3. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / [С. П. Власова, М. Ю. Ильченко, Е. Б. Казакова и др.]; под ред. П. А. Лебедева. — Самара : «Офорт», 2010. — 192 с.

4. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, В. А. Завгородняя. — Харьков, 2006. — 92 с.

5. Королева О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королева, Д. А. Затеищikov // Фарматека. Кардиология и общая терапия. — 2007. — № 8/9(143). — С. 30—36.

6. Мищенко Т. С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года / Т. С. Мищенко // Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 12—13.

7. Филимонов Д. А. Взаимоотношения новых биомаркеров высокого риска развития цереброваскулярной патологии и тяжести неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта / Д. А. Филимонов // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 7(69). — С. 56—61.

8. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / [S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 12. — P. 1579—1585.

9. Dadu R. T. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study / [R. T. Dadu, M. Fornage, S. S. Virani et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44. — P. 1803—1808.

10. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis / [N. Eldrup, M. L. Gronholdt, H. Sillesen, B. G. Nordestgaard] // Circulation. — 2006. — Vol. 114, suppl. 17. — P. 1847—1854.

11. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / [S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 132—40.

12. Kernagis D. N. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / D. N. Kernagis, D. T. Laskowitz // Ann. Neurol. — 2012. — Vol. 71. — № 3. — P. 289—303.

13. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / [Mudau M., Genis A., Locher A., Strijdom H.] // Cardiovascular J. Afr. — 2012. — № 23 (4). — P. 222—231.

14. Poredos P. Markers of Preclinical atherosclerosis and their clinical relevance / P. Poredos // Open Atherosclerosis Thrombosis J. — 2011. — № 4. — P. 1—10.

Надійшла до редакції 11.02.2015 р.

ЯРКОВА Світлана Володимирівна, лікар вищої категорії, завідувач неврологічним відділенням Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, аспірант кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, e-mail: vmpay@rambler.ru

YARKOVA Svitlana, Physician of the highest category, Head of the neurological Department of Educational and Scientific medical center "University hospital" of Zaporizhzhia State medical University, Postgraduate Student of Department of nervous diseases of Zaporizhzhia State medical University, Zaporizhzhia; e-mail: vmpay@rambler.ru