

УДК 616.72-002+616.127-005.4]-085

Влияние длительной системной энзимотерапии на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с остеоартрозом

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, сердечно-сосудистый риск, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

В последние годы среди многих патогенетических факторов атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) особое внимание уделяют хроническому системному воспалению, которое возникает при многих патологических процессах, в частности при сахарном диабете (СД), ожирении, системных ревматических заболеваниях [15, 22, 27]. Оно определяет значительное возрастание сердечно-сосудистого риска даже в отсутствие традиционных факторов атерогенеза, таких как гиперхолестеринемия, и возрастания содержания в крови холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [26, 29]. Развитие ИБС в этих условиях характеризуется отчетливыми особенностями, происходит в более молодом возрасте, в большей степени сочетается с наличием гипертриглицеридемии (ГТЕ), относительно меньше связано со стенозирующим поражением магистральных сосудов сердца. У больных подобной категории острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (ИМ) примерно в 50 % случаев возникают на фоне гемодинамически невыраженного (менее 50 %) поражения венечных сосудов [4].

Показано, что важнейшим отличительным признаком состояния этих больных является наличие выраженного системного воспаления, которое проявляется возрастанием содержания в крови маркеров и медиаторов воспаления, прежде всего С-реактивного протеина (С-РП). Применение в подобных случаях интенсивной

противовоспалительной терапии приводит не только к улучшению клинического течения основного заболевания, но и сочетается со значительным уменьшением сердечно-сосудистого риска также без существенных изменений метаболических факторов атерогенеза.

Влияние системного воспаления на прогрессирование ИБС, развитие ее острых форм и конечных точек особенно отчетливо проявляется у пациентов, перенесших ИМ, у которых в течение 1-го месяца сохраняется значительно повышенный риск повторных острых коронарных явлений, заметно снижающийся через 3 мес. Помимо этого, при повторном ИМ риск летального исхода достигает 20,5 % в первые 7 дней, а в течение 1 года он остается повышенным более чем в 3 раза и достигает 38,3 по сравнению с 10,3 % у лиц без повторного ИМ. Характерно, что после ИМ значительно ускоряется прогрессирование атеросклеротического процесса в зонах, удаленных от зоны первичного ИМ [31].

Подтверждение этой закономерности получено в экспериментальном исследовании на мышах, у которых создавали повреждение бедренной артерии с развитием гиперпластического процесса. Если это вмешательство осуществляли на фоне ИМ, то степень поражения артерии резко возрастала на фоне усиления экспрессии в крови фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а применение пентоксифиллина, который угнетает его синтез, значительно блокировало потенцирующую

щее действие ИМ на образование неоинтимы [23]. Резкое прогрессирование атеросклеротического поражения аорты отмечено также у мышей с отсутствием apoE через 3 нед после ИМ: размер зоны возрос на 50 % параллельно с двукратным возрастанием толщины стенки, включая аортальные клапаны, на фоне выраженного моноцитоза в крови и в стенке аорты в зоне поражения. Эти изменения сочетались с выраженным возрастанием концентрации циркулирующего ФНО- α , тогда как удаление селезенки резко ослабляло все эффекты [34].

Ранее нами получены данные о зависимости между выраженностью системного воспаления, распространенностью ИБС, тяжестью ее течения и риском развития конечных точек у пациентов с системными ревматическими заболеваниями, особенно с остеоартрозом (ОА) [1]. Показано, что при этом заболевании, как и при других патологических состояниях (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), СД), которые сочетаются с наличием системного воспаления, уже на ранних этапах отмечаются как проатерогенные изменения метаболизма (диабетическая дислипидемия, гипергликемия, модификация ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), так и выраженные сосудистые нарушения, и прежде всего дисфункция эндотелия [16, 33]. Однако эти нарушения в большей степени соответствуют артериосклеротическому типу поражения, имеют генерализованный характер и проявляются морфофункциональным ремоделированием как магистральных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла.

Это положение подтверждается также наличием прямой связи между признаками сосудистого поражения и показателями интенсивности системного воспаления, но не с традиционными факторами атерогенеза. Развитие атеросклероза венечных артерий происходит, по-видимому, на более поздних этапах заболевания, что подтверждается данными литературы о появлении его клинических признаков примерно через 10–12 лет после возникновения выраженного проатерогенного метаболического фона [7].

Однако артериосклеротическое сосудистое поражение оказывает сопоставимое с атеросклерозом угнетающее влияние на дилаторные возможности периферических сосудов, в частности – сосудов сердца. Поэтому в условиях системного воспаления клинические про-

явления ИБС отмечаются уже на фоне незначительно поврежденных или ангиографически интактных сосудов сердца, 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 ИМ часто отмечается на фоне стеноза венечных артерий, не превышающего 50 % просвета сосудов.

В практике лечения повреждений опорно-двигательного аппарата воспалительной природы все больше применение находят препараты системной энзимотерапии (СЭТ). Благодаря выраженным противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствам их используют в комбинированных схемах лечения ОА, СКВ, РА, подагры. Кроме того, в соответствии с данными отечественных исследователей, препараты СЭТ оказались эффективными в комбинированном лечении ИБС и в коррекции нарушений липидного спектра крови, что свидетельствует не только о вторичном, но и о прямом антиатерогенном действии данных препаратов [2].

Цель работы – оценить влияние системной энзимотерапии на снижение уровня сердечно-сосудистого риска у лиц с остеоартрозом и определить, насколько данный эффект определяется воздействием терапии на интенсивность системного воспаления и традиционные факторы атерогенеза.

Материал и методы

Исследование проведено с участием 84 больных ОА (средний возраст (46,4 \pm 3,9) года) в стадии ремиссии, на ранних этапах развития заболевания и без признаков коронарной патологии. Все обследованные находились на лечении в стационаре отделения некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в период 2011–2014 гг. В соответствии с протоколом исследования, больные были разделены на две группы: первую (контрольную) составили 52 пациента, которым применяли базисное или немедикаментозное лечение. Во вторую группу вошли 32 пациента, которым в сочетании со стандартной терапией применяли СЭТ – препарат вобэн-

зим в дозе 5 драже 3 раза в сутки. Группу сравнения составили 25 практически здоровых лиц в возрасте в среднем (40,4±2,1) года.

У всех больных в начале исследования и через 6 мес наблюдения определяли интенсивность воспаления и оксидантного стресса по содержанию С-РП в плазме крови, малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы, содержанию МДА в моноцитах (МЦ), активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Исследовали также показатели метаболизма липидов, ЛП и глюкозы, показатели атерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови: содержание ХС и триглицеридов (ТГ) соответственно в тестирующих мышинных макрофагах (ММ) и в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК), а также показатели морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов – выраженность вазодилатации плечевой артерии и реактивной гиперемии (РГ) при проведении манжеточной пробы, величину систолического кровотока в плечевой артерии до ее пережатия ($V_s 0$) и после ($V_s 1$) снятия манжеты, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и суммарную толщину комплекса интима – медиа (КИМ) сонной артерии. Статистическая обработка полученных данных, а также парный и многофакторный корреляционные анализы проведены с использованием пакетов анализа Excel (2003) и Statistica (2005). Детально использованные методические подходы описаны в ранее опубликованных работах [1, 3].

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что на протяжении 6 мес наблюдения у больных контрольной группы, применяющих стандартную терапию, выраженность системного воспаления умеренно возрастала, и уровень С-РП повысился по сравнению с исходным в среднем на 30 % (с (6,26±0,77) до (8,09±0,81) мг/л, $P<0,05$). Эти изменения сочетались с возрастанием активности АПФ на 16 % (с (44,18±3,73) до (51,08±3,11) мккат/л, $P<0,05$) и интенсивности оксидантного стресса с повышением уровня МДА в сыворотке на 31 % (с (3,02±0,12) до (3,97±0,24) мкмоль/л, $P<0,01$) на фоне тенденции к снижению активности каталазы (рис. 1А).

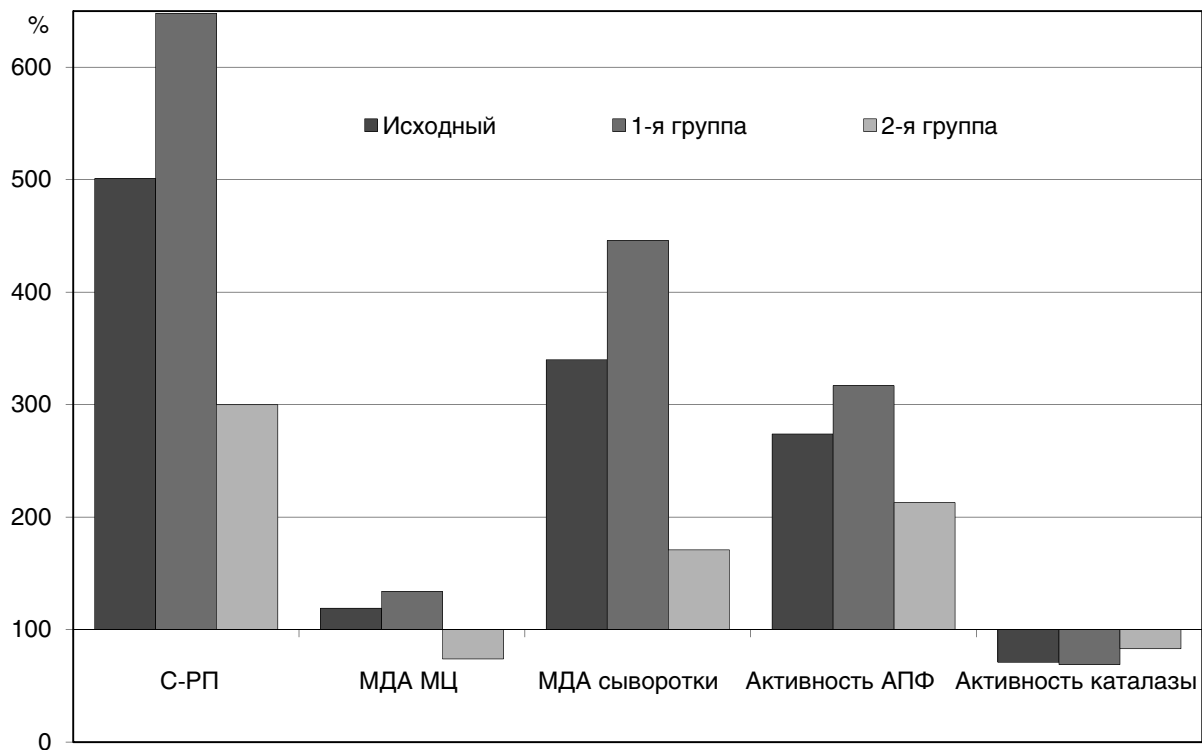
Возрастание активности системного воспаления сопровождалось умеренно выраженным усилением проатерогенных изменений метабо-

лизма липидов, ЛП и глюкозы. Отмечена тенденция к возрастанию содержания общего ХС, достоверное повышение уровня ТГ на 28 % (с (2,65±0,39) до (3,41±0,35) ммоль/л, $P<0,02$) в сочетании со снижением уровня ХС ЛПВП, а отношение уровня ТГ к содержанию ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) как показателя атерогенности спектра ЛП возросло на 40 % (с (2,97±0,29) до (4,15±0,62) усл. ед., $P<0,02$). О прогрессировании нарушений спектра ЛП плазмы крови свидетельствовали также уменьшение содержания в плазме крови апоА1 – основного апобелка ЛПВП – на 17 % (с (88,08±3,89) до (75,10±3,74) мг/л, $P<0,02$), тенденция к возрастанию содержания апоВ – апобелка ЛПНП, и выраженное закономерное увеличение отношения апоВ/апоА1 на 24 % (с (1,46±0,13) до (1,83±0,18), $P<0,02$). Параллельно отмечали возрастание выраженности нарушений обмена глюкозы, ее уровень в крови повысился на 8 % (с (6,64±0,18) до (7,16±0,26) ммоль/л, $P<0,05$), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – на 18 % (с (5,84±0,18) до (6,45±0,29) ммоль/л, $P<0,05$) (рис. 1Б).

Выраженность проатерогенной модификации ЛПНП и ЛПОНП оставалась высокой, но практически не изменялась, тогда как иммуногенная модификация умеренно усиливалась. Содержание ХС в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) увеличилось на 32 % (с (64,85±4,10) до (75,72±3,95) мг/дл, $P<0,01$), ТГ – на 33 % (с (56,26±4,20) до (76,30±3,49) мг/дл, $P<0,01$), что свидетельствовало о пропорциональном возрастании содержания в ЦИК иммуногенно модифицированных ЛПНП и ЛПОНП соответственно (рис. 2А).

Умеренно возрастала также выраженность нарушений функционального состояния стенки артериальных сосудов. Так, интенсивность дилататорной реакции плечевой артерии при проведении манжеточной пробы равнялась в среднем 4,6 % и была достоверно снижена по сравнению как с нормальным значением (на 62 %, $P<0,001$), так и со значением этого показателя в исходном состоянии (на 28 %, $P<0,001$). На 15 % (с (54,92±1,23) до (47,85±2,17) мл/мин, $P<0,05$) уменьшалась величина $V_s 0$, на 12 % (с (111,77±3,99) до (97,19±2,66) мл/мин, $P>0,05$) – величина $V_s 1$, а выраженность в этих условиях РГ на высоте дилататорной реакции достигала (1,97±0,09) усл. ед. и была незначительно ниже исходного значения, но на 20 % меньше нормы

А



Б

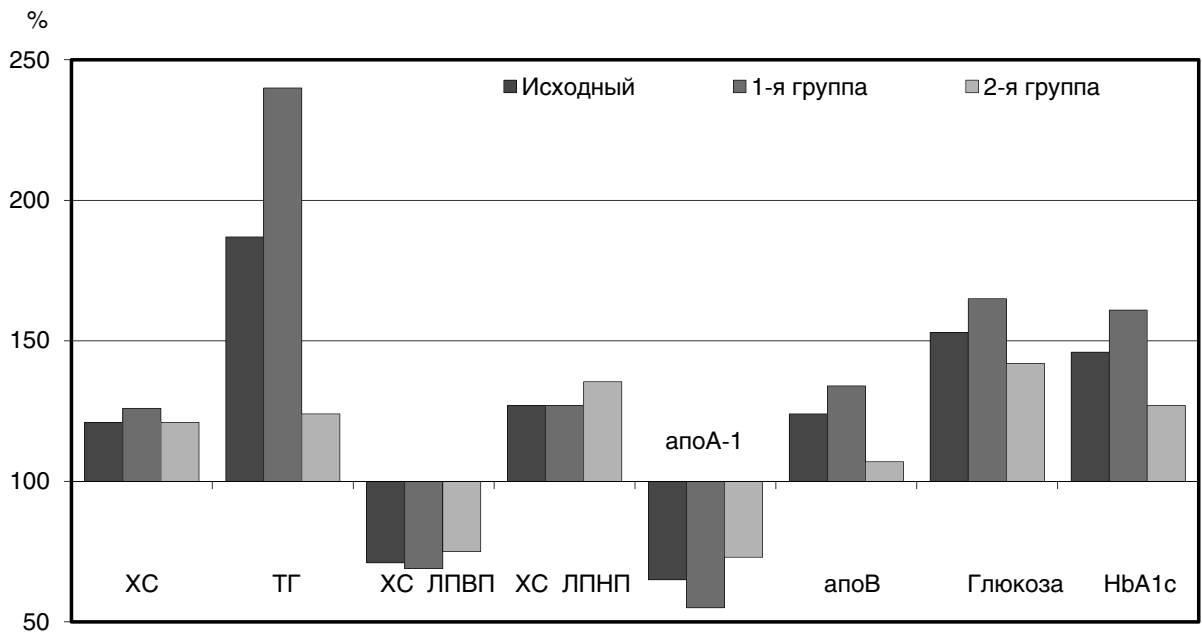


Рис. 1. Изменения показателей системного воспаления, оксидантного стресса и активности ренин-ангиотензиновой системы (А), метаболизма липидов, липопротеинов и глюкозы у больных с остеоартрозом в исходном состоянии, через 6 мес после стандартной терапии и терапии с применением вобэнзима. Изменения выражены в процентах по отношению к нормальным значениям.

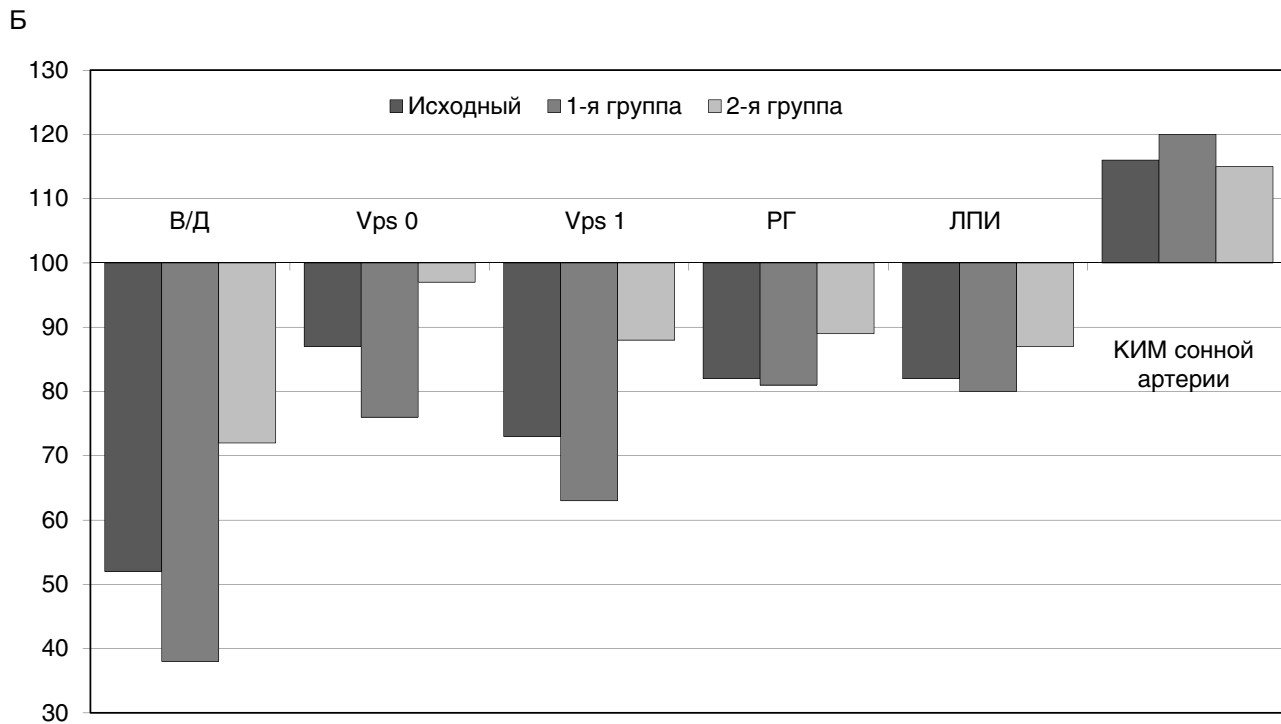
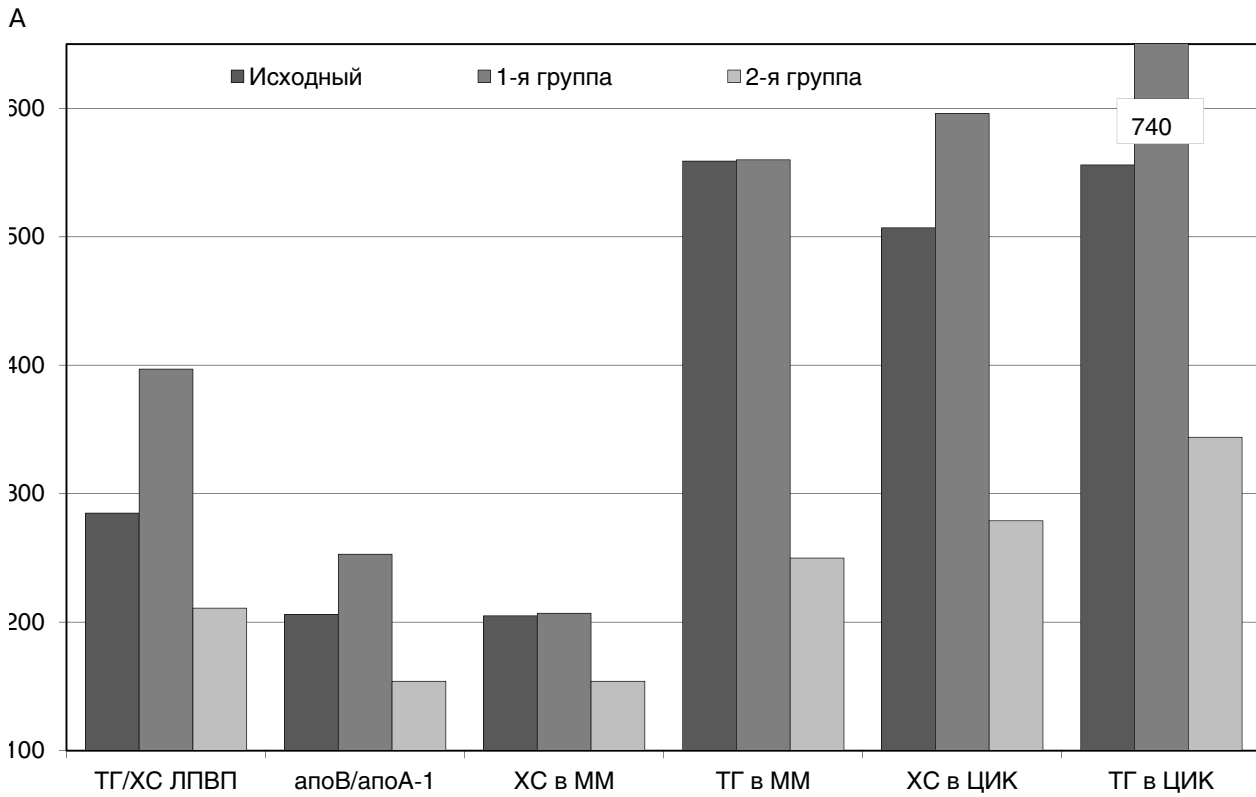


Рис. 2. Изменения показателей проатерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов крови (А), морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов (Б) у больных с остеоартрозом в исходном состоянии, через 6 мес после стандартной терапии и терапии с применением вобэнзима. Изменения выражены в процентах по отношению к нормальным значениям.

($P < 0,01$). При этом показатели, характеризующие структурное ремоделирование стенки артериальных сосудов, оставались на том же уровне, который был отмечен в начале исследования: ЛПИ был снижен относительно нормы на 19 % ($P < 0,01$), значение суммарной толщины КИМ сонной артерии было увеличено на 20 % ($P < 0,01$; *рис. 2Б*).

Через 6 мес наблюдения в контрольной группе сохранялась достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнем С-РП в плазме крови и содержанием ТГ и ХС, глюкозы и HbA1c, апоВ, активностью АПФ, отношением ТГ/ХС ЛПВП и апоВ/апоА1, содержанием ХС и ТГ как в ММ, так и в ЦИК, толщиной КИМ, а также обратная зависимость между уровнем С-РП и активностью каталазы, содержанием апоА1, выраженностью дилатации плечевой артерии и РГ в манжеточной пробе, значением ЛПИ. Эти данные свидетельствовали о закономерной связи между выраженностью системного воспаления, проатерогенными и иммуногенными изменениями метаболизма ЛП, нарушениями обмена глюкозы, структурными и функциональными изменениями стенки артериальных сосудов.

Совершенно иной вид имели изменения исследованных показателей в группе больных, применявших СЭТ с использованием вобэнзима. Прежде всего, отмечено значительно выраженное снижение интенсивности воспаления, и содержание С-РП в плазме крови уменьшилось по сравнению с исходным на 40 % ($P < 0,001$). Это сочеталось со снижением активности АПФ на 22 % ($P < 0,01$), уменьшением выраженности оксидантного стресса и снижением уровня МДА в плазме крови на 23 % ($P < 0,01$), возрастанием активности каталазы на 17 % ($P < 0,02$; *см. рис. 1А*).

Параллельно с этим происходила частичная нормализация содержания ЛП в плазме крови и их спектра. На уровне тенденции уменьшалось до исходного содержание общего ХС в плазме крови, резко – на 47 % ($P < 0,001$) – уменьшалось содержание ТГ, умеренно, на грани с достоверностью, возросло содержание ХС ЛПВП. Частично нормализовался обмен глюкозы, и содержание в крови HbA1c уменьшилось на 15 % ($P < 0,02$), тогда как в контрольной группе оно возросло на 10 % (*см. рис. 1Б*).

Антиатерогенный характер изменений метаболизма ЛП подтверждался также умень-

шением отношения ТГ/ХС ЛПВП как индекса атерогенности на 47 % ($P < 0,001$), возрастанием содержания апоА1 в плазме крови на 33 % ($P < 0,01$), уменьшением содержания апоВ на 20 % ($P < 0,01$), отношения апоВ/апоА1 – практически на 40 % ($P < 0,001$). На фоне снижения активности воспаления особенно выражено уменьшилась иммуногенная модификация липопротеинов. Уровень ХС в ЦИК снизился на 45 % ($P < 0,01$), уровень ТГ – на 38 % ($P < 0,001$), но превышали нормальное содержание соответственно в 3,0 и 3,5 раза ($P < 0,001$; *см. рис. 2А*).

Через 6 мес применения вобэнзима отмечена также частичная нормализация показателей морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов и уменьшение выраженности дисфункции эндотелия. Если в контрольной группе дилатация плечевой артерии при проведении манжеточной пробы была уменьшена по сравнению с исходным состоянием на 28 %, то в группе применения СЭТ она возросла на 38 % ($P < 0,01$), хотя и оставалась на 28 % меньше нормального значения ($P < 0,01$). На 11 %, на грани с достоверностью, возрос показатель $V_s 0$, на 21 % – $V_s 1$ ($P < 0,05$). Выраженность РГ и ЛПИ возросла в группе у лиц, применявших СЭТ, в среднем на 9–12 %, хотя и на уровне тенденции, тогда как в группе контроля их значение практически не изменилось. Не изменился в группе СЭТ показатель толщины КИМ, тогда как в контрольной группе отмечена тенденция к его возрастанию (*см. рис. 2Б*).

В группе лиц, применявших СЭТ, также отмечена четкая зависимость между выраженностью остаточного воспаления и степенью восстановления исследованных показателей. Так, при их сопоставлении в подгруппах с остаточным содержанием С-РП в плазме крови выше (подгруппа 2А) и ниже (подгруппа 2Б) среднего по группе значения (соответственно 4,42 и 1,95 мг/л) активность АПФ в подгруппе 2А была большей на 110 %, содержание МДА в сыворотке – на 153 %, активность каталазы была меньшей на 13 %. В меньшей степени в подгруппе 2А восстанавливались показатели метаболизма липидов – содержание общего ХС в плазме крови было большим на 15 %, ТГ – на 45 %, апоВ – на 8 %. Содержание ХС ЛПВП было меньшим на 13 %, апоА1 – на 17 %; в меньшей степени нормализовался спектр ЛП плазмы крови, и отношение ТГ/ХС ЛПВП было большим на 101 %, апоВ/апоА1 – на 37 %.

На более высоком уровне сохранялась модификация ЛП, и содержание ХС в ММ было большим на 27 %, ХС в ЦИК – на 36 %, ТГ в ЦИК – на 40 %. В меньшей степени восстанавливались у лиц в подгруппе 2А показатели морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов, и выраженность прироста дилатации плечевой артерии был меньше на 34 %, выраженность прироста Vs 0 была меньше на

8 %, Vs1 – на 16 %, РГ – на 10 %. На 24 % менее выражено возрос ЛПИ, тогда как показатель толщины КИМ был аналогичным как в целом по группе, так и в подгруппах с различной степенью угнетения системного воспаления (рис. 3).

Одним из основных отличий изменений, отмеченных у лиц через 6 мес проведения СЭТ, явилась утрата зависимости между выраженностью остаточного воспаления и выраженностью

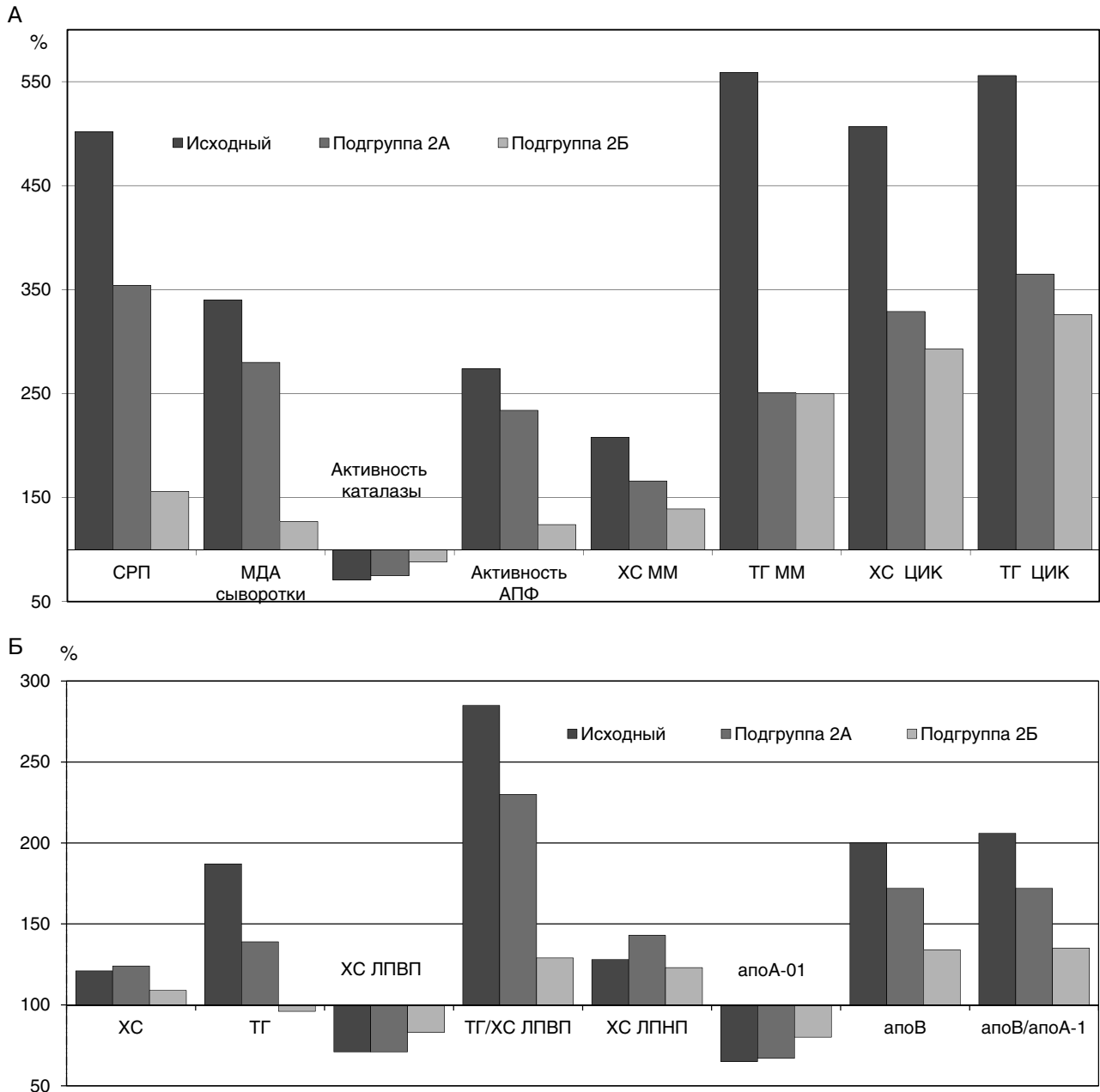


Рис. 3. Характер изменений исследованных показателей у лиц с остеоартрозом через 6 мес применения вобэнзима у лиц с высокой (подгруппа 2А) и низкой (подгруппа 2Б) выраженностью остаточного воспаления. Показатели выражены в процентах по отношению к нормальным значениям.

ремоделирования стенки в виде толщины КИМ на фоне сохранения зависимости с другими исследованными показателями метаболизма, проатерогенного статуса и функционального состояния стенки артериальных сосудов в виде их способности к дилатации и развитию РГ. Эти данные означают, что уменьшение выраженности системного воспаления у лиц с ОА в результате проведения СЭТ сочетается с пропорциональной нормализацией метаболизма липидов, ЛП и углеводов, угнетением проатерогенного и иммуногенного статуса, но относительно меньше отражается на интенсивности сосудистого ремоделирования.

Результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что выраженность дисфункции эндотелия, существенно уменьшенная после применения вобэнзима, сохраняла и в этих условиях преимущественную зависимость от интенсивности воспаления, а такие показатели, как уровень модифицированных ЛП, отношение ТГ/ХС ЛПВП, апоВ/апоА1, активность АПФ и содержание апоА1, которые в парном корреляционном анализе характеризовались достоверной зависимостью с выраженностью вазодилатации, ее утрачивали после учета уровня С-РП в плазме крови.

В настоящее время не вызывает сомнений, что системное воспаление является важнейшим фактором поражения сердечно-сосудистой системы и патогенеза ИБС. При этом медиаторы воспаления могут оказывать как прямое повреждающее действие на структурные и функциональные свойства сердца и сосудистой стенки, так и действовать опосредованно, через развитие инсулинорезистентности с изменениями липидного и липопротеинового состава крови в сочетании с гипергликемией и гиперинсулинемией, проатерогенной и иммуногенной модификацией ЛП [11]. Поэтому противовоспалительная терапия не только улучшает клиническое течение заболеваний, которые явились причиной развития системного воспаления, но и способствует снижению риска развития сердечно-сосудистой патологии, оказывает как ангио-, так и кардиопротекторное действие.

В то же время, оценка выраженности сердечно-сосудистого риска в условиях системного воспаления средней и высокой градации сопряжена с существенными трудностями, так как возникающие при этом метаболические изменения существенно отличаются от тех, которые

характерны для классической природы атеросклероза. Прежде всего, клинические проявления ИБС более чем в 50 % случаев наблюдаются в отсутствие гиперхолестеринемии, и в длительном проспективном исследовании более 27 тыс. исходно здоровых женщин в 77 % случаев коронарные явления возникли без достоверного возрастания содержания ХС ЛПНП в плазме крови, а в 45 % случаев его средний уровень был ниже 3,36 ммоль/л или 130 мг/дл [20].

Значительно отличается в этих условиях характер клинических проявлений кардиальной патологии, и риск развития ее конечных точек отчетливо диссоциирует с выраженностью поражения аорты и венечных сосудов. Показано, что тяжелое клиническое течение ИБС и даже развитие ИМ в значительной части случаев отмечаются на фоне гемодинамически незначимого поражения венечных сосудов, а отличительной характеристикой этих состояний является наличие системного воспаления средней или высокой градации.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как РА, ОА, СКВ и др., системное воспаление сопровождается значительным возрастанием метаболических факторов сердечно-сосудистого риска, прежде всего – так называемой «диабетической дислипидемией» и гипергликемией, а также их сочетанием с диффузными нарушениями морфофункциональных свойств стенки артериальных сосудов. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований показали способность медиаторов воспаления, прежде всего ФНО- α , интерлейкинов 1 β и 6, С-РП, ингибитора активатора плазминогена-1 и других, приводить к развитию инсулинорезистентности и каскада связанных метаболических нарушений с формированием атерогенного профиля липидов крови [9, 11]. Этому способствует их стимулирующее действие на синтез в печени апоВ, ТГ и ХС, секрецию в кровь ЛПОНП, обогащенных ТГ, а также угнетение липопротеиновой липазы, что сопровождается развитием выраженной ГТЕ. Параллельно происходит снижение антиоксидантных, противовоспалительных, ХС-транспортующих свойств ЛПВП и уменьшение их содержания в крови.

Как показали результаты проведенного исследования, для метаболизма ЛП у больных с ОА

в условиях воспаления и оксидантного стресса характерны не столько количественные, сколько качественные нарушения. На фоне незначительного возрастания содержания в крови общего ХС и ХС ЛПНП отмечено развитие выраженной ГТЕ, резкое нарушение спектра ЛП, о чем свидетельствовало выраженное уменьшение содержания апоА1, возрастание – апоВ, их отношения, как и отношения ТГ/ХС ЛПВП, появление проатерогенно- и иммуногенно-модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, способных захватываться макрофагами и инициировать развитие аутоиммунного ответа [5]. В сочетании с установленной активацией ренин-ангиотензиновой системы эти изменения провоцировали дисфункцию эндотелия, развитие воспаления в стенке артериальных сосудов и их ремоделирование, что проявлялось уменьшением выраженности дилатации плечевой артерии и РГ в манжеточной пробе, возрастанием толщины КИМ сонной артерии, уменьшением ЛПИ.

В ряде исследований также показано, что прогрессирование атеросклероза и дестабилизация бляшки в большей степени связаны с качественными изменениями частиц ЛП, прежде всего изменениями их размера и плотности, а также с возрастанием концентрации окисленных ЛПНП, чем со сдвигами их концентрации в плазме крови [25,35].

Как показали результаты проведенного исследования, характер сосудистого поражения в условиях системного воспаления у больных с ОА существенно отличается от такового классической формы атеросклероза. Несмотря на наличие выраженного проатерогенного фона, бляшки в сонных артериях наблюдались только в единичных случаях, а закономерный характер имело генерализованное поражение стенки артериальных сосудов и их дисфункция, начиная с аорты и включая сосуды системы микроциркуляции. Аналогичные результаты получены в ряде других работ, и данные внутрисосудистых ультразвуковых исследований свидетельствуют о том, что поражение артерий сердца в подобных условиях является не локальным эффектом, не ограничивается венечными сосудами, но имеет генерализованный характер в результате диффузного сосудистого воспаления [30].

В последние декады все больше сторонников находит точка зрения, что результатом действия практически всех факторов сердечно-сосудистого риска является микроваскулярная

дисфункция. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что она является основной причиной неблагоприятного длительного исхода после инвазивной реваскуляризации сердца [14]. Ряд авторов даже полагают, что у пациентов с ИМ, возникшим в результате разрушения бляшки и сочетающимся с повышением сегмента ST, более целесообразно ограничить реваскуляризацию аспирацией тромба без баллонной дилатации или стентирования для того, чтобы избежать эмболизации микрососудов [24].

Показано также, что «синдром невосстановленного кровотока» у пациентов со стабильной стенокардией после инвазивной реваскуляризации в значительной мере связан с наличием ремоделирования мелких артериальных сосудов и существенно ослабляется после применения ингибиторов АПФ [18]. Роль воспаления особенно отчетливо проявляется у больных СД, у которых нарушения микроциркуляции могут иметь преобладающее значение в развитии как ишемии миокарда, так и нарушений кровоснабжения периферических тканей [6]. Однако в настоящее время еще недостаточно прямых доказательств патогенетической значимости микроциркуляторных нарушений, так как в реальных клинических условиях оценить выраженность структурного и функционального состояния микрососудов практически невозможно.

При рассмотрении причин развития диффузного поражения артериальных сосудов различного диаметра основное внимание сосредоточено на определении значимости в нем аутоиммунного ответа и антигенной роли модифицированных, прежде всего окисленных ЛПНП, которые являются как патогенетической основой ИБС, так и механизмом развития острых форм ее течения. В исследовании, включавшем 346 пациентов с ИБС, наиболее значимым предиктором развития острых коронарных явлений на протяжении 5,6 года был уровень окисленных ЛПНП (отношение рисков 4,25), тогда как значение риска по содержанию ТГ равнялось 1,92, ХС ЛПОНП – 2,38, ХС ЛПВП – 0,69, С-РП – 2,30 [19]. При этом концентрация окисленных ЛПНП была в 2 раза выше у лиц с ангиографически доказанным поражением венечных артерий, и ее прогностическая значимость превышала значимость Фрамингемской балльной оценки факторов риска [32].

В проведенном исследовании, как и в ряде других работ, показано наличие у лиц с ОА аутоиммунного воспаления, которое в значительной степени определялось наличием окисленных ЛПНП. Помимо этого, показано, что антигенные свойства ЛП коррелируют с содержанием в них не только ХС, но и ТГ. Результаты многофакторного анализа данных, полученных в проведенном исследовании, свидетельствовали о том, что содержание ТГ в ЛП крови в большей степени определяло появление у них проатерогенных и иммуногенных свойств и развитие структурного и функционального ремоделирования стенки артериальных сосудов, чем содержание ХС.

Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы [8]. Так, в исследовании 45 пациентов, у которых проводилась эндалтерэктомия по поводу стеноза внутренней сонной артерии более 70 %, показано наличие прямой связи между содержанием макрофагов в бляшке и концентрацией как ХС в мелких плотных частицах ЛПНП, так и ТГ в ЛПОНП [28].

В последние годы в лечении заболеваний, которые сочетаются с активацией системного воспаления, широкое применение находит СЭТ. В ряде исследований установлено, что она способствует как угнетению воспаления, так и нормализации липидного спектра крови и снижению риска развития атеросклероза и его клинических проявлений. Результаты проведенного исследования, как и данные литературы [12, 13, 17], свидетельствуют о том, что наличие у препаратов СЭТ выраженного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия обуславливает значительное снижение сердечно-сосудистого риска у больных с системными воспалительными заболеваниями, способствует восстановлению функциональных свойств стенки артериальных сосудов и предупреждает ее ремоделирование.

Показано, что ферменты, содержащиеся в препаратах СЭТ, способствуют снижению активности аутоиммунного воспаления с уменьшением количества иммунных комплексов в значительной степени – благодаря их элиминации из крови активированными макрофагами. Отмечено также угнетение экспрессии адгезивных молекул на циркулирующих В- и Т-лимфоцитах, уменьшение продукции и протеолитическая нейтрализация медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β), нейтрализация активирован-

ных протеиназ крови и снижение ее вязкости как следствие уменьшение продукции фибриногена [10, 13, 17]. Выраженная липидо- и иммунокоррекция под влиянием вобэнзима была установлена также у больных, перенесших ИМ [2].

Однако, по данным исследования, даже длительное проведение СЭТ, несмотря на достаточно выраженное снижение сердечно-сосудистого риска и высокую ангиопротекторную эффективность, не устраняет полностью ни системного воспаления, ни структурно-функционального ремоделирования стенки артериальных сосудов.

Основываясь на полученных данных и принимая во внимание данные литературы об участии в этих процессах активированной ренин-ангиотензиновой системы [21], можно предположить, что сочетанное применение препаратов СЭТ и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа может существенно повысить эффект предупреждения сердечно-сосудистой патологии у лиц с ОА и другими системными воспалительными заболеваниями. Однако решение этого вопроса требует самостоятельного исследования.

Литература

1. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Козлюк А.С., Братусь В.В. Сердечно-сосудистая патология при остеоартрозе – механизмы развития и особенности патогенеза // Укр. кардіол. журн.– 2016.– Прийнято до др.
2. Следзевская И.К. Системная энзимотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Системная энзимотерапия. – К., 2000. – С. 12–13.
3. 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.
4. Agewall S., Eurenus L. Hofman-Bang C. et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries // Atherosclerosis.– 2011.– Vol. 219.– P. 10–14.
5. Ajeganova S., de Faire U., Jogestrandt T. et al. Carotid Atherosclerosis, Disease Measures, Oxidized Low-density Lipoproteins, and Atheroprotective Natural Antibodies for Cardiovascular Disease in Early Rheumatoid Arthritis // J. Rheumatol.– 2012.– Vol. 39.– P. 1146–1154.
6. 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.
7. 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.
8. Blake G.L., Otvos J.D., Rifai N., Ridker P.J. Low-density lipoprotein particle cardiovascular disease in women // Circulation.– 2002.– Vol. 106.– P. 1930–1937.
9. Chung C.P., Oeser A., Raggi P., Sokka T. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol.– 2010.– Vol. 37.– P. 633–638.

10. De Lano F.A., Schmid-Schonbein G.W. Proteinase activity and receptor cleavage, mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*.– 2008.– Vol. 52.– P. 415–423.
11. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis // *J. Rheum.*– 2003.– Vol. 30.– P. 1403–1408.
12. Desser L., Rehberger A., Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripolar blood mononuclear cells in vitro // *Cancer Biother.*– 2004.– Vol. 9.– P. 253–263.
13. Emansipator S.N., Chintalacharuvu S.R., Urankar Nagy N. et al. Effects of oral enzymes in collagen II induced arthritis in mice // *Int. J. Immunol.*– 1997.– Vol. 13.– P. 67–74.
14. Fearon W.F., Balsam L.B., Farouque H.M. et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107.– P. 3129–3132.
15. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *New England J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1685–1695.
16. Kerekes G., Nurmohamed M., Gonzalez-Gay M. et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome // *Nat. Rev. Rheumatol.*– 2014.– Vol. 10.– P. 121–126.
17. Lehman V.P. Immunomodulation by proteolytic enzymes // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 1996.– Vol. 11.– P. 953–955.
18. Mangiacapra F., Peace A.J., Di Serafino L. et al. Intracoronary Enalaprilat to Reduce MICROvascular Damage During Percutaneous Coronary Intervention (ProMicro) study // *JACC*.– 2013.– Vol. 61.– P. 615–621.
19. 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.
20. Muntner P., He J., Chen J. et al. Prevalence of non-traditional cardiovascular risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Ann. Epidemiol.*– 2004.– Vol. 14.– P. 686–695.
21. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The rennin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling // *Int. J. Inflamm.*– 2014.– Vol. 15.– P. 689–360.
22. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease // *Curr. Rheumatol.*– 2001.– Vol. 3.– P. 524–534.
23. 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.
24. Prati F., Uemura S., Souteyrand et al. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap // *JACC Cardiovasc. Imaging*.– 2013.– Vol. 6.– P. 283–287.
25. Puato M., Faggini E., Rattazzi M. et al. Atorvastatin reduces macrophage accumulation in atherosclerotic plaques: a comparison of a nonstatin-based regimen in patients undergoing carotid endarterectomy // *Stroke*.– 2010.– Vol. 41.– P. 1163–1168.
26. Puenpatom R.A., Victor T.V. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis // *Postgrad. Med.*– 2009.– Vol. 121.– P. 9–20.
27. Reid J., Morton D., Wingard D. Obesity and other cardiovascular risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians // *Ethn. Dis.*– 2010.– Vol. 20.– P. 416–422.
28. Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis // *Lancet*.– 1992.– Vol. 339.– P. 883–887.
29. Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? // *Joint Bone Spine*.– 2013.– Vol. 80.– P. 568–573.
30. 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.
31. Takaoka M., Nagata D., Kihara S. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling // *Circ. Res.*– 2009.– Vol. 105.– P. 906–915.
32. Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M. et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease // *ATVB*.– 2000.– Vol. 20.– P. 2243–2247.
33. Vita J.A., Keaney J.F., Larson M.G. et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 3604–3609.
34. Wang H., Eitzman D.T. Acute myocardial infarction leads to acceleration of atherosclerosis // *Atherosclerosis*.– 2013.– Vol. 229.– P. 18–22.
35. Zamboni A., Puato M., Faggini E. et al. Common hepatic lipase gene promoter variant predicts the degree of neointima formation after carotid endarterectomy: impact of plaque composition and lipoprotein phenotype // *Atherosclerosis*.– 2006.– Vol. 185.– P. 121–126.

Надійшла 25.01.2016 р.

Вплив тривалої системної ензимотерапії на рівень серцево-судинного ризику в пацієнтів остеоартрозом

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 – оцінити вплив системної ензимотерапії (СЕТ) на зниження рівня серцево-судинного ризику в пацієнтів з остеоартрозом і встановити, якою мірою цей ефект визначається дією терапії на інтенсивність системного запалення та традиційні чинники атерогенезу.

Матеріал і методи. Досліджували динаміку основних показників серцево-судинного ризику в пацієнтів з остеоартрозом, які протягом 6 місяців отримували стандартне лікування (група контролю), і пацієнтів, що отримували додатково до стандартної терапії вобензим – препарат системної ензимотерапії (дослідна група).

Результати. У пацієнтів контрольної групи спостерігали прогресивне зростання ступеня вираження системного запалення та оксидантного стресу на тлі підвищення активності ангіотензинперетворювального ферменту. Ці зміни поєднувалися з посиленням проатерогенних змін метаболізму ліпідів і глюкози, спектра ліпопротеїнів, ступеня вираження їх атерогенної та імуногенної модифікації. Паралельно зростає ступінь генералізованого функціонального та структурного ремоделювання стінки артеріальних судин, особливо дисфункція ендотелію. Інший характер мала динаміка досліджених показників у осіб, які отримували СЕТ. У них спостерігали значне

пригнічення системного запалення, зменшення інтенсивності оксидантного стресу на тлі відновлення антиоксидантного потенціалу плазми крові. Практично нормалізувався вміст у плазмі крові загального холестерину, меншою мірою – рівень тригліцеридів, зменшився ступінь вираження гіперглікемії та знизився рівень у плазмі крові глікозильованого гемоглобіну. Значно зменшився ступінь вираження порушень спектра ліпопротеїнів крові, їх атероногенної та імуноногенної модифікації. Відновлення показників метаболізму залежало від інтенсивності протизапальної дії СЕТ, і в осіб із низьким залишковим запаленням ці показники наближалися до нормальних значень. Також спостерігали значне відновлення функціональних властивостей стінки артеріальних судин, перш за все функції ендотелію, тоді як зменшення товщини комплексу інтима – медія сонної артерії мало лише характер тенденції. Ці зміни також залежали від ступеня вираження протизапальної дії СЕТ.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що застосування СЕТ у осіб з остеоартрозом має не тільки протизапальну дію, а й сприяє зменшенню вираження основних чинників серцево-судинного ризику і частково відновлює морфофункціональні властивості стінки артеріальних судин.

Ключові слова: остеоартроз, системне запалення, серцево-судинний ризик, ішемічна хвороба серця, артерioskлероз.

The influence of the prolonged systemic enzyme therapy on cardiovascular risk in patients with osteoarthritis

V.M. Kovalenko, T.V. Talaeva, A.S. Kozliuk, V.V. Bratus

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

The aim – to determine the influence of the systemic enzyme therapy on cardiovascular risk level, its relation to the intensity of systemic inflammation and traditional factors of atherogenesis.

Material and methods. The dynamics of the main cardio-vascular risk indexes in patients with osteoarthritis was investigated during 6 months on standard treatment (the control group) and in patients receiving the systemic enzyme therapy drug (the group of treatment).

Results. In patients of the control group, we noted the progressive increase of inflammation and oxidative stress indices, as well as further activation of angiotensin-converting enzyme. These changes were accompanied by proatherogenic changes of the lipid and glucose metabolism, atherogenic and immunogenic modification of the lipoprotein spectrum. In parallel generalized structural and functional remodeling of the arterial vascular wall and endothelial dysfunction was noted. Systemic enzyme therapy sharply inhibited systemic inflammation and oxidative stress in conjunction with restoration of the antioxidant plasma potential. It improved lipid spectrum, decreased hyperglycemia and lowered plasma HbA1c level. Metabolic parameters in patients with low residual inflammation were close to their normal value.

Conclusions. Apart from antiinflammatory action, systemic enzyme therapy in patients with osteoarthritis promotes decrease of cardiovascular risk factors, partially restores the structural and functional properties of the arterial vessels.

Key words: osteoarthritis, systemic inflammation, cardiovascular risk, ischemic heart disease, arteriosklerosis.