

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

КОЗЛЮК АЛІНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.12-008.331.1:616-008.9:612.015.32:612.123:616-002-036.12]-06:616.13-
004.6-084-085.355

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ У
ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У ПОЄДНАННІ З
ОСТЕОАРТРОЗОМ

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України та Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України м. Київ

Наукові керівники:

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України **Коваленко Володимир Миколайович**, завідувач кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України; директор Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Талаєва Тетяна Володимирівна**, завідувач відділу фундаментальних досліджень Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України **Коркушко Олег Васильович**, керівник відділу вікової фізіології та патології внутрішніх органів Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, завідувач кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Захист відбудеться «28» жовтня 2015 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2015 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми Захворювання атеросклеротичної природи вже не один десяток років займають провідні місця в структурі смертності населення України та в світі, в основному за рахунок кардіоваскулярної патології. Більше того, спостерігається зростання їх поширеності та розвитку в молодому віці [В.М. Коваленко та співав., 2013; L. Véronique et al, 2011], що є причиною ранньої інвалідизації працездатного населення, його соціально-трудової дезадаптації та значних економічних збитків.

До основних факторів ризику розвитку атеросклерозу відносять дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, вік, системне запалення, паління [О.І. Мітченко, 2012]. В останні роки для характеристики комплексу кардіоваскулярних ризиків використовують термін метаболічний синдром (МС) [L. Jahangiry, 2014]. Існує думка, що компоненти МС є ланками єдиного процесу, з інсулінорезистентністю (ІР) в його основі [R. François et al., 2013, Y. Jianping, 2013]. Нині значимість МС в розвитку атеросклерозу та маніфестації його ускладнень не викликає сумніву [О.І. Мітченко, 2015; R. Hutcheson et al, 2014], проте залишається недостатньо вивченою роль запалення в цих механізмах [A. Morris, 2012; D. Luque-Contreras, 2014].

Відомим є часте поєднання МС та хвороб з хронічним запальним компонентом, зокрема остеоартрозом (ОА) [H. S. Varaf et al, 2012; M.T. Velasquez et al, 2010]. Результати останніх досліджень свідчать про здатність медіаторів запалення індукувати розвиток ІР, як основи МС, та підвищувати ризик розвитку кардіальної патології у таких хворих [H. Monira et al, 2014; V. Abella et al, 2014].

В останні роки все більш широкого значення набуває вивчення коморбідної патології, але досі відсутні як розробки, так і доказова база щодо лікування хворих цієї категорії [J. Reid et al, 2010; S.K. Panchal, 2014]. Суть коморбідності полягає не просто в поєднанні декількох хвороб, а передбачає наявність нових механізмів їх розвитку, додаткової клінічної картини, ускладнень та перебігу, не властивих основній хворобі [Ю.В. Белоусов, 2012; Ф.І. Беялов, 2011].

Нині для лікування захворювань, що поєднуються із активацією системного запалення, знаходить широке застосування системна ензимотерапія (СЕТ). Так, за результатами ряду досліджень, СЕТ та протеолітичні ферменти, які входять до її складу, мають протизапальну дію, покращують реологічні властивості крові, сприяють нормалізації ліпідного спектру крові, тощо, що може попереджувати розвиток атеросклерозу та його клінічних форм [Следзевська І.К. і співав., 2000; В.М. Коваленко і співав. 2000]. Проте, використання комбінованих ензимних препаратів для лікування коморбідної патології з запальним компонентом є одним із недостатньо вивчених напрямків, тож подальша розробка цієї проблеми на сьогодні є актуальною в медицині, що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри терапії та ревматології, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України «Оцінка ефективності сучасної терапії остеопорозу у хворих на остеоартроз» (№ держреєстрації – 0109V002181).

Мета і задачі дослідження Встановити можливість попередження прогресування компонентів МС та його атерогенної дії в експериментальній моделі та у хворих з МС в поєднанні з ОА шляхом пригнічення активності запального процесу препаратом СЕТ.

Для досягнення мети були поставлені задачі:

1. В умовах експерименту на моделі компонентів МС, відтвореного тривалим ліпідним навантаженням, визначити роль системного запалення та характер порушень, які лежать в основі його розвитку та атерогенної дії.

2. В умовах експерименту оцінити ефективність попередження розвитку та прогресування компонентів МС і атерогенних порушень системного метаболізму шляхом застосування препарату СЕТ в режимі як профілактики, так і лікування.

3. В умовах клініки визначити наявність та вираженість дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози, імуногенної та атерогенної модифікації ліпопротеїнів крові у хворих з МС в поєднанні з ОА.

4. Встановити характер залежності між активністю системного запалення, оксидативного стресу, вираженістю основних компонентів МС та його атерогенним потенціалом у хворих з МС в поєднанні з ОА.

5. Оцінити ефективність застосування СЕТ щодо зниження активності системного запалення та терапевтичного впливу на компоненти МС у хворих з МС в поєднанні з ОА.

6. Визначити можливість та ефективність пригнічення атерогенного потенціалу МС шляхом застосування СЕТ у хворих з МС в поєднанні з ОА.

Об'єкт дослідження: компоненти МС в моделі відтвореній в хронічному експерименті на кролях а також МС у хворих з МС в поєднанні з ОА.

Предмет дослідження: показники активності системного запального процесу та інтенсивності оксидативного стресу (ОС), обміну ліпідів та вуглеводів, атерогенності плазми крові в моделі компонентів МС та у хворих з МС в поєднанні з ОА. Ультразвукові показники структурно-функціонального стану плечової артерії (ПА) та загальної сонної артерії (ЗСА). Можливість застосування СЕТ в схемах лікування МС в поєднанні з ОА.

Методи дослідження: клінічне обстеження хворих, лабораторні методи (визначення показників активності системного запалення, інтенсивності ОС, ліпідного та вуглеводного обмінів, атерогенності плазми крові), інструментальні методи (ультразвукове дослідження ПА з проведенням проби ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) та оцінкою швидкості кровотоку, оцінка структурно-функціонального стану ЗСА, визначення кісточково-плечового індексу (КПІ)), експериментальні (створення моделі компонентів МС на кролях), методи статистичної обробки результатів досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів Розширено наукові поняття про роль системного запального процесу у розвитку, прогресуванні та атерогенному впливі компонентів МС в експериментальній моделі. Доповнено наукові дані щодо асоціації активності системного запалення з більшою вираженістю компонентів МС і їх атерогенним потенціалом у хворих з МС у поєднанні з ОА.

На основі отриманих даних вперше визначена можливість попередження атерогенної дії компонентів МС шляхом впливу на активність системного запалення

за допомогою лікування СЕТ. Обґрунтоване застосування СЕТ у хворих з МС в поєднанні з ОА з метою пригнічення атерогенної дії компонентів МС та доведена її ефективність.

Практичне значення отриманих результатів На основі проведених в дисертаційній роботі досліджень запропоновано новий підхід до діагностики і лікування пацієнтів з коморбідною патологією, зокрема поєднанням МС та ОА.

Встановлено практичну значимість комплексної оцінки запального статусу, визначення рівнів апо А-1 та апо В, активності модифікації ліпопротеїнів (ЛП), а також ультразвукового обстеження периферичних артерій з оцінкою ЕЗВД для раннього виявлення процесів атерогенної спрямуваності. Згідно отриманих даних розроблено метод оцінки системного запалення у хворих на ОА та його асоціації з вираженістю порушень метаболізму глюкози та ліпідів (патент України на винахід № 106340).

У хворих з МС у поєднанні з ОА розроблено та обґрунтовано диференційоване призначення препарату СЕТ в монотерапії та в комплексному лікуванні для корекції порушень ліпідного та вуглеводного обміну, а також для відновлення регуляторних механізмів периферичних артерій.

Впровадження результатів дослідження в практику Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес поліклініки та відділення некоронарогенних хвороб серця, клінічної ревматології та фармакотерапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в педагогічний процес на кафедрі терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, а також в НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Особистий внесок здобувача Дисертаційна робота виконана особисто автором. Здобувач особисто визначила актуальність роботи, самостійно провела патентно-інформаційний пошук і аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел за темою дисертаційної роботи. Разом з науковими керівниками сформулювала мету і завдання дослідження. Дисертант приймала участь в розробці експериментальної моделі компонентів МС на лабораторних тваринах. Самостійно провела відбір, курацію та спостереження пацієнтів в динаміці, корекцію терапії. Дисертант сформувала власну базу даних та провела подальшу статистичну обробку отриманих результатів, оформила матеріали роботи у вигляді статей та тез, наукових доповідей, патенту на винахід, підготувала наукові матеріали до друку. Провела аналіз та узагальнення отриманих результатів, на основі чого разом з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом написаний та остаточно оформлений текст дисертації. Ідеї або розробки співавторів публікацій не використовувала.

Апробація результатів дисертації Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені в рамках конкурсів молодих вчених на XIV та XV Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2013, 2014р.), Науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Інноваційні технології лікування в ревматології з позиції доказової медицини» (Київ, 2014), Науково-практичній конференції «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в

сучасних умовах України”, пам'яті акад. М.Д. Стражеска, (Київ, 2015). Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на спільному засіданні кафедр терапії та ревматології, кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології, відділу дисліпідемій, відділу фармакотерапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2014 р.), а також на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2014р.).

Публікації За темою дисертації опубліковано 11 наукових друкованих робіт: 6 статей у фахових наукових виданнях України, із них 2 статті в журналах, що включені до наукометричних баз даних; 4 тез наукових доповідей в матеріалах наукових конференцій, 1 із них у іноземному виданні; одержано 1 патент України на винахід.

Обсяг та структура дисертації Дисертаційна робота викладена українською мовою на 184 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список використаних джерел містить 181 літературне найменування, з них 29 – кирилицею, 152 – латиницею. Дисертація ілюстрована 41 таблицями та 8 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження Робота базується на результатах обстеження лабораторних кролів в умовах експериментальної моделі компонентів МС, а також на обстеженні 109 хворих з МС в поєднанні з ОА.

Експериментальну модель компонентів МС та лабораторне обстеження хворих здійснено на базі відділу патофізіології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (керівник проф. Талаєва Т.В.). Експеримент виконано на 50 дорослих кролях породи «шиншила» масою 3,0-3,5 кг, які протягом 8 тижнів утримувались на збагаченій ліпідами дієті, з доданням до стандартної дієти сухих молочних вершків (0,75 г/кг маси). 30 кролів склали групу контролю, 10 кролів отримували препарат СЕТ - (поліферментний препарат згідно АТС-класифікації M09A B52 трипсин в комбінації: Панкреатин 345 протеол. Евр. Фарм. Од, Папаїн 90 ОД FIP, Бромелаїн 225 ОД FIP, Ліпаза 34 ОД FIP, Амілаза 50 ОД FIP, Трипсин 360 ОД FIP, Хімотрипсин 300 ОД FIP, Рутозид 50 мг) з 1-го дня високоліпідної дієти (група профілактики), 10 інших – з початку 5-го тижня утримання на дієті (група лікування). Препарат СЕТ застосовувався з розрахунку 1 драже на 6 кг маси на добу.

Обстеження тварин проводили на початку дослідження, через 2, 4, 6, 8 тижнів. Всі експерименти виконувалися з дотриманням вимог Страсбурзької Конвенції щодо використання хребетних тварин в експерименті.

Нами обстежено та проліковано 109 хворих з МС в поєднанні з ОА: 49 чоловіків - середній вік (46,4±2,0) роки, та 60 жінок - середній вік (46,5±2,1) роки. Хворі були відібрані з бази даних поліклініки ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» відповідно до критеріїв включення (протокол засідання Комітету з етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.

Шупика КЕ №3 від 05.03.2012). Усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду.

МС був установлений згідно консенсусу з діагностики МС 2009 року для європейської популяції, при наявності трьох з п'яти компонентів: ОТ понад 80 см у жінок та понад 94 см у чоловіків, рівень ТГ більше або дорівнює 1,7 ммоль/л, САТ більше 130 мм рт. ст. та/або ДАТ більше 85 мм рт. ст., рівень ХС ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л у жінок та менше 1,0 ммоль/л у чоловіків, рівень глюкози натще понад 5,6 ммоль/л [Alberti K.G., 2009].

В усіх хворих було діагностовано ОА одного, або обох колінних суглобів, (згідно клінічних критеріїв для гонартрозу (ГА) Американського Коледжу Ревматології) з клінічно-маніфестним (по вираженості больового синдрому та порушенні функції колінних суглобів за анкетною Візуальною аналоговою шкали та усіх шкал індексу WOMAC) легким перебігом (за результатами оцінки альгофункціонального індексу M. Lequesne). Середня тривалість захворювання на ОА становила $12,7 \pm 1,1$ місяців.

Усім пацієнтам проводилось немедикаментозне лікування ГА (місцеве застосування нестероїдних протизапальних препаратів, ортопедичне взуття, лікувальна фізкультура, зниження маси тіла) та симптоматичне застосування ацетамінофену в дозі до 400 мг на добу.

Хворі були розділені на 2 групи: I група – 51 хворих, яким додатково застосовувався препарат СЕТ в дозуванні 5 драже 3 рази на добу - 29 жінок (середній вік – $44,2 \pm 3,6$ років) та 22 чоловіків (середній вік – $46,1 \pm 2,8$ років); II група – 58 хворих, яким застосовувалось тільки базове лікування ГА – 31 жінка (середній вік – $48,7 \pm 3,9$ років) та 27 чоловіків (середній вік – $46,7 \pm 4,2$ років).

За результатами оцінки абсолютного кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE в обох групах було виділено підгрупи А та В. До підгрупи IA (n=37) та IIA (n=14) увійшли хворі з абсолютним ризиком <5%, тоді як в хворих IB (n=43) та IIB (n=15) ризик перевищував 5%. В групах IA та IIA застосовувалось немедикаментозне лікування дисліпідемії (гіполіпідемічна дієта, зниження маси тіла, розширення режиму аеробних фізичних навантажень), при неефективності якого після 6 місяців спостереження для первинної профілактики серцево-судинної патології хворим було рекомендовано прийом ліпідзнижуючих препаратів (статинів). В підгрупах IB та IIB до лікування додавався Симвастатин в дозуванні 20 мг/добу з початку дослідження.

Групи контролю склали: перша - 16 осіб з МС без ознак ОА; друга – 14 осіб з ОА без установленого МС. Групою співставлення були 21 відносно здорові особи – 13 чоловіків та 8 жінок, співставні по віку.

Пацієнти досліджуваних груп були обстежені первинно та повторно - через 3 та 6 місяців. Групи співставлення та контролю обстежувались одноразово на початку дослідження.

В дослідження не включались хворі з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією II та III ступеню.

Методи обстеження включали оцінку скарг пацієнтів, збір анамнезу захворювання та життя, клінічний огляд, зважування, вимірювання офісного артеріального тиску (АТ).

Лабораторне обстеження кролів та хворих полягало в визначенні у взятій натще периферичній крові концентрації СРП на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-330 (“BioSystems”, Іспанія). Вміст малонового діальдегіду в сироватці крові (МДА сир.), як відображення інтенсивності ОС, та МДА в моноцитах (МЦ) визначали тіобарбітуровим методом на спектрофотометрі СФ-46. Антиоксидантні властивості плазми оцінювали за активністю каталази (акт. КАТ) за допомогою спектрофлуометрії. Активність ренін-ангіотензинової системи визначали за активністю ангіотензин-перетворюючого ферменту (акт. АПФ) експрес-методом з використанням ФАПГГ („Sigma”, США).

Показники ліпідного обміну визначали естеразно-оксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Cormauplus” (Польща) із використанням стандартних наборів фірми “BioSystems” (Іспанія) за рівнем загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), вмістом ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також вмістом аполіпопротеїнів апо А-1 та апо В.

Вуглеводний обмін оцінювали на спектрофотометрі СФ-46 за концентрацією глюкози в крові глюкозо-оксидазним методом, та вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Про вираженість модифікації ЛПНЩ та ЛПДНЩ судили за вмістом ХС та ТГ в мишачих макрофагах (ММ) після інкубації з досліджуваною плазмою. Імуногенні властивості оцінювали за вмістом ХС та ТГ в ЦІК.

Обстеження периферичних артерій проводили на апараті Imagic-5000 (Kontron Medical, Франція), датчиком 7 МГц в триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку). Визначали діаметр ПА та швидкість кровотоку. Для оцінки функції ендотелію проводили пробу з реактивною гіперемією (РГ) та визначали ЕЗВД, розраховували коефіцієнт чутливості до напруження зсуву (К), вимірювали приріст пікової систолічної швидкості (V_{ps}) та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (V_{ed}). При оцінці екстракраніального відділу ЗСА вимірювали діаметр судини, товщину комплексу інтима-медія (ТКІМ), показники V_{ps} та V_{ed}. Визначали кісточно-плечовий індекс (КПІ).

Статистичну обробку виконували за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, USA), з обчисленням середньої арифметичної величини – М та похибки середньої арифметичної – m. Вірогідність відмінностей даних в групах визначали за допомогою коефіцієнта достовірності – Р, розрахованого на основі t-критерію Стюдента. Різницю показників вважали вірогідною при P<0,05. Для оцінки кореляційних зв'язків між показниками використовували парний кореляційний аналіз Пірсона.

Результати досліджень та їх обговорення В дисертаційній роботі були проведені комплексні порівняльні дослідження, кореляційний аналіз зв'язків між активністю системного запального процесу, вираженістю метаболічних порушень та атерогенністю плазми крові в динамічному спостереженні в експериментальній моделі компонентів МС та у хворих з МС на фоні ОА. В клінічному фрагменті зміни лабораторних показників оцінювались в поєднанні із динамікою структурно-функціонального стану периферичних артерій. Проведено оцінку ефективності застосування СЕТ на комплекс біохімічних порушень та структурно-

функціональний стан периферичних артерій, як в монотерапії, так і при застосуванні із статинами.

Результати дослідження експериментальної моделі компонентів МС
 Перебування кролів на високоліпідній дієті супроводжувалось поступовим розвитком комплексу біохімічних порушень, які відповідали критеріям МС, та зростанням градації запального процесу з максимальною вираженістю на завершальному етапі. Через 8 тижнів спостерігалось зростання концентрації СРП та активності МЦ у 18 та 5 разів відповідно ($P < 0,001$). Рівень МДА сир. в кінці експерименту перевищував початковий рівень в 7,4 разів, активність АПФ зроста на 150 % ($P < 0,001$).

Паралельно відмічено розвиток метаболічних розладів: вміст глюкози в кінці 8-го тижня зріс на 90%, HbA1c - в 3,7 разів ($P < 0,001$). Ліпідний обмін характеризувався збільшенням рівня ТГ у 3,4 рази, ХС на 137%, вмісту ЛПНЩ на 308% та зниженням концентрації ЛПВЩ на 41% ($P < 0,001$). Це поєднувалось зі зростанням вмісту в ЦК ХС (у 4,5 разів) та ТГ (у 5,6 разів), що було проявом зростання антигенних властивостей ЛП.

Застосування препарату СЕТ в режимі профілактики в кінці дослідження характеризувалось зменшенням приросту рівню СРП (в 4 рази, $P < 0,01$) та активності МЦ (на 57%, $P < 0,001$)(Рис.1).

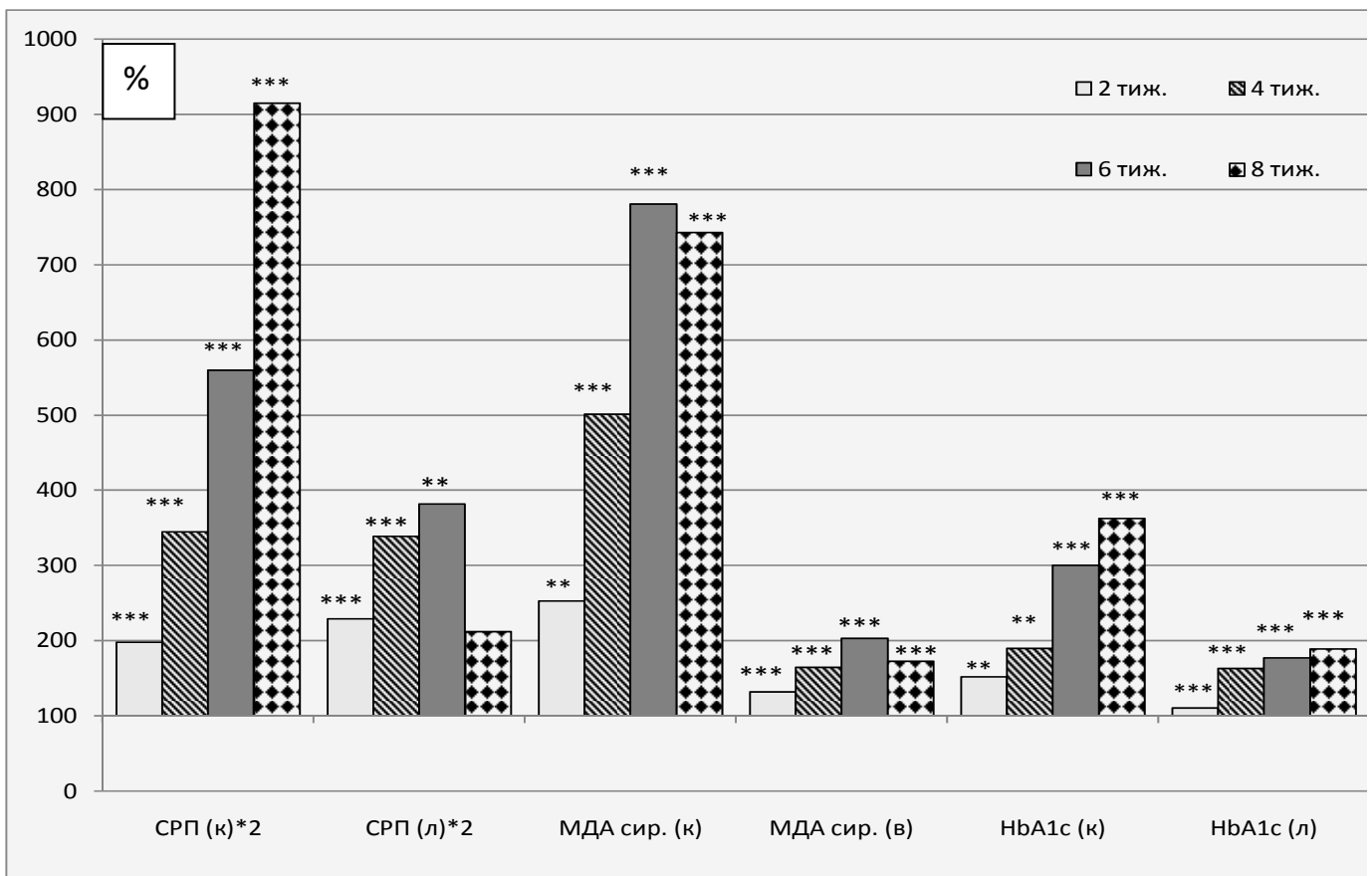


Рис.1 Динаміка досліджуваних показників у контрольній серії (κ) та групі лікування (л).

Примітки: за 0 на графіку взяті значення показника на початку дослідження. Різниця показників достовірна порівняно з початком дослідження: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Спостерігалось зниження інтенсивності ОС та збереження антиоксидантних механізмів – через 8 тижнів приріст вмісту МДА сир. був на 77% меншим, акт. КАТ знижувалась в 3,9 разів менш виражено ($P < 0,001$). Активність АПФ була на 69% меншою ($P < 0,001$).

Пригнічення запалення супроводжувалось попередженням розвитку гіперглікемії, що проявлялось меншим вмістом глюкози крові (на 20%) та HbA1c (на 48%) порівняно з контролем ($P < 0,001$).

Було встановлено на 50% зменшення приросту рівня ХС та ТГ та їх вмісту в ЦК – на 62% і 64% відповідно, а також ХС та ТГ в ММ – на 105% та 77% відповідно ($P < 0,001$).

В групі лікування до кінця 4 тижня експерименту спостерігалась активація процесів системного запалення та зростання вираженості метаболічних порушень. Застосування СЕТ з 5-го тижня експерименту – на фоні розгорнутих порушень, асоціювалось зі зменшенням в 2,8 разів концентрації СРП, на 40% активності МЦ ($P < 0,001$), на 14% вмісту МДА сир. проти групи контролю ($P < 0,05$). Рівень глюкози в плазмі до кінця 4-го тижня зростав, та знизився до початкового рівня в кінці лікування. Вміст HbA1c з 5-го до кінця 8-го тижня вірогідно не змінився, разом з тим, в контролі він продовжував зростати (на 91%; $P < 0,001$). Ліпідний обмін в кінці експерименту характеризувався відновленням початкових рівнів ТГ та ХС, тоді як у контролі спостерігалось їх зростання на 35% та 25% відповідно ($P < 0,05$). Вищеописані зміни на фоні лікування асоціювались зі зниженням концентрації модифікованих ЛП, про що судили за зменшенням вмісту ХС та ТГ в ММ на 13% та 43% відповідно ($P < 0,05$) (Рис.1).

Результати парного кореляційного аналізу свідчили про пряму залежність між рівнем СРП та вмістом у крові HbA1c ($r = 0,73$; $P < 0,001$), глюкози ($r = 0,6$, $P < 0,01$), а також між концентрацією в крові СРП та кількістю модифікованих ЛП ($r = 0,92$, $P < 0,001$), вмістом ТГ у ЦК ($r = 0,91$, $P < 0,001$). Сильний кореляційний зв'язок виявлено між рівнем ТГ та концентрацією СРП в крові ($r = 0,87$; $P < 0,001$), МДА в циркулюючих моноцитах ($r = 0,87$; $P < 0,001$), рівнем ХС та ТГ в ММ та ЦК ($r = 0,9$; $P < 0,001$), рівнем в крові глюкози ($r = 0,42$; $P < 0,05$) та HbA1c ($r = 0,7$; $P < 0,01$), співвідношенням ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,78$, $P < 0,001$).

Отримані результати можна розцінювати як свідчення наявності в експериментальній моделі компонентів МС взаємозв'язків між виявленими порушеннями та про пов'язаність кожного із компонентів з показниками атерогенності та імуногенності ЛП крові.

Біохімічні порушення та структурно-функціональний стан периферичних артерій у досліджуваних хворих Хворі основної та обох контрольних груп характеризувались активним системним запальним процесом з найбільшою вираженістю в основній групі в порівнянні зі здоровими особами ($P < 0,05$). (табл. 1).

У досліджуваних хворих усіх груп виявлено ознаки перманентної гіперглікемії – більшою мірою в групі поєднання МС та ОА ($P < 0,01$). Обмін ліпідів у досліджуваних хворих характеризувався помірною гіперхолестеринемією, а також підвищеним вмістом ТГ та ЛПДНЩ (на 95% в основній групі) ($P < 0,001$).

Показники активності запалення в основній та контрольних групах.

Показник	Здорові	МС та ОА (основна група)	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
СРП мг/дл	1,25±0,1	6,53±0,6	3,7±0,24***	5,01±0,43*
АПФ мккат/л	16,12±2,77	45,4±2,56	30,18±1,97*	38,61±2,18*
Акт. Кат. мккат/л	10,11±0,38	6,99±0,17	8,47±0,28***	7,74±0,21**

Примітки: Всі показники в досліджуваних групах достовірно відрізнялись від таких в групі здорових осіб ($p < 0,01$). Різниця показників достовірна порівняно із основною групою: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,01$.

Атерогенний характер дисліпідемії підтверджено високим вмістом апо В, який в групі МС був збільшений на 19%, в групі ОА – на 15%, в основній групі - на 29%, проти показника у здорових осіб ($P < 0,01-0,05$). Пригнічення антиатерогенних механізмів проявлялось на 40% зниженим вмістом апоА-1 в групі поєднання МС та ОА ($P < 0,001$), а також на 29% і 24% зниженими його рівнями в групах МС і ОА відповідно ($P < 0,05$). Крім того, в основній групі встановлено достовірно більш високі рівні в крові модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ, які значно перевищували відповідні показники в обох контрольних групах.

За результатами проби з РГ в основній групі виявлено на 54% меншу ЕЗВД ПА порівняно із групою здорових, тоді як в групі МС та в групі ОА вона була меншою на 37% та 31% відповідно ($P < 0,01$), що поєднувалось зі зниженням приросту V_{ps} і V_{ed} з найбільшою вираженістю в основній групі. Ці дані підтверджувались більш низьким рівнем інтегрального показника – К, який в групі МС та групі ОА був знижений 27% та 30% відповідно ($P < 0,01-0,05$), та на 44% в групі поєднання МС та ОА ($P < 0,01$).

Разом з цим, хворі усіх груп характеризувались збільшеною ТКІМ, середнє значення якої в основній групі було більшим на 33% справа та на 29% зліва ніж у здорових ($P < 0,05$).

Середнє значення КПІ в усіх досліджуваних групах знаходилось в межах норми, проте було меншим при його порівнянні зі значенням у здорових ($P < 0,05$), що свідчило про початкове ремоделювання стінок артерій із зростанням їх жорсткості.

Результати кореляційного аналізу свідчили про наявність залежності між активністю системного запалення та вираженістю порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, атерогенністю плазми крові. Виявлено взаємозв'язки між рівнем СРП крові та HbA1c ($r = 0,67$, $P < 0,01$), рівнем ТГ крові ($r = 0,61$), відношенням ТГ до ХС ЛПВЩ ($r = 0,44$), вмістом апо А-1 ($r = -0,55$, $P < 0,01$) та апо В ($r = 0,87$, $P < 0,05$). Про пов'язаність запалення та модифікації ЛПІ свідчила наявність залежності між СРП та вмістом ХС в ММ ($r = 0,73$, $P < 0,01$), вмістом ТГ в ММ ($r = 0,71$, $P < 0,01$).

Було встановлено взаємозв'язки між концентрацією маркерів активності запального процесу та показниками функціональних механізмів ПА, а саме між

вмістом СРП та вираженістю ЕЗВД ($r = -0,64$, $P < 0,01$), К ($r = -0,77$, $P < 0,05$). Крім того, встановлено наявність сильного взаємозв'язку між вмістом ХС ММ та V_{ps} під час РГ ($r = -0,88$, $P < 0,05$), а також К ($r = -0,74$, $P < 0,05$). Сильний обернений зв'язок встановлено між вмістом ТГ в ММ та ЕЗВД ($r = -0,76$, $P < 0,02$), К ($r = -0,92$, $P < 0,01$), що дозволяє судити про значимість активності запального процесу в пригніченні механізмів регуляції тонуусу ПА як прямо, так і опосередковано – через модифікацію ЛП.

Дослідження змін біохімічних показників та структурно-функціонального стану периферичних артерій у хворих з МС та ОА на фоні різних схем лікування Застосування СЕТ у хворих ІА групи асоціювалось з пригніченням активності запального процесу і інтенсивності ОС, про що судили за зниженням рівню СРП в крові на 46% ($P < 0,01$), МДА сир. на 49% ($P < 0,001$), тоді як в групі ПА їх рівні до кінця 6 місяця дослідження зросли на 32% та 13% відповідно ($P < 0,05$). Крім того, в ІА групі встановлено зниження акт. АПФ (на 30%, $P < 0,02$) та зростання акт. КАТ (на 20%, $P < 0,05$).

Застосування СЕТ у хворих з МС та ОА характеризувалось сприятливим впливом на обмін глюкози за вмістом HbA_{1c}, рівень якого до кінця 6-го місяця знизився на 12% (до $5,08 \pm 0,20$ мкмоль фруктози/г Нб, $P < 0,05$). Застосування СЕТ поєднувалось зі зниженням вмісту ТГ в крові (на 32%) та співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ (на 40%) ($P < 0,05$), тоді як рівень ХС вірогідно не змінився. Разом з цим, спостерігалось зменшенням вмісту апо В (на 20%, $P < 0,001$) та зростання апо А-1 (на 28%, $P < 0,05$), що розцінювали як результат зниження концентрації дрібних щільних часток ЛПНЩ та відновлення антиатерогенних властивостей ЛПВЩ.

В ІА групі спостерігалось пригнічення процесів модифікації ЛП – рівень ХС ММ та ТГ ММ до кінця дослідження знизився на 30% та 56% відповідно ($P < 0,01$), тоді як в групі ПА вміст апо В, ХС ММ, ТГ ММ прогресивно зростав.

В результаті оцінки швидкості кровотоку в ПА після 6 місяців лікування в ІА групі виявлено збільшення приросту V_{ps} (на 45%) та V_{ed} (на 41%) під час РГ ($P < 0,05$). Крім того, спостерігалось відновлення ЕЗВД та К на 76% та 65% відповідно ($P < 0,001$), в той час як в ПА групі встановлено їх зниження на 17% ($P < 0,05$).

Застосування СЕТ у поєднанні зі статинами в групі ІВ асоціювалось з додатковою ефективністю в пригніченні запалення, ОС та в корекції гіперглікемії при порівнянні з групою ІВ, про що судили за зменшенням вмісту глюкози в крові натще на 33% ($P < 0,01$) та HbA_{1c} на 16% ($P < 0,05$) в порівнянні з відсутністю динаміки HbA_{1c} в групі ІВ.

У хворих ІВ групи після 6 місяців комбінованого лікування було встановлено зниження рівнів ТГ на 43%, ХС на 29% та ЛПНЩ на 34% проти їх зменшення в групі ІВ на 33%, на 22% та на 26% відповідно ($P < 0,01-0,05$). Як результат, співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ в групі ІВ зменшилось в 2 рази проти його зниження на 39% в групі ІВ ($P < 0,01$). Разом з цим, в групі ІВ вміст апо В знижувався в більшою мірою (на 27% в групі ІВ проти на 15% в групі ІВ, $P < 0,05$) та супроводжувався більш вираженим зростанням вмісту апо А-1 (на 48% в групі ІВ проти на 25% в групі ІВ, $P < 0,01$) (Таб. 2).

Зміна досліджуваних показників в групах ІВ та ІІВ на початку та в кінці дослідження.

Показник	ІВ (0)	ІВ (6 міс.)	ІІВ (0)	ІІВ (6міс.)
СРП, мг/мл	7,11±0,69	2,37±0,23***	6,56±0,63	4,88±0,51*
МДА сир., мкмоль/л	3,32±0,17	1,62±0,11***	3,27±0,21	1,96±0,15***
НbА1с, мкмольфр./1г. Нb	5,81±0,25	4,9±0,28*	5,81±0,31	5,23±0,26
ТГ, ммоль/л	2,71±0,24	1,5±0,17***	2,63±0,23	1,83±0,13**
ХС, ммоль/л	6,34±0,32	4,5±0,19***	6,09±0,29	4,76±0,21***
ЛПВЩ, ммоль/л	0,94±0,04	1,08±0,05*	0,89±0,04	0,97±0,04
Апо А-1, мг/л	88,3±6,4	130,68±10,9**	87,4±5,8	109,25±6,2**
Апо В, мг/л	132,4±10,3	96,7±6,1*	124,6±7,3	105,7±3,9*

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно з початком дослідження: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,01$.

До кінця лікування в ІВ групі встановлено зменшення концентрації модифікованих ЛПНЩ на 48% та на 35% в ІІВ групі ($P < 0,01$), а також зниження рівнів модифікованих ЛПДНЩ – на 68% та на 50% в ІВ та в ІІВ групах відповідно ($P < 0,001$).

Результати проби з РГ у хворих ІВ групи свідчили про відновлення ЕЗВД до 9,92%, що в 2 рази перевищувало початкове значення, а також про зростання К до 0,9, що не відрізнялось від показника у здорових ($P > 0,05$). Крім того, під час проведення проби встановлено зростання приросту V_{ps} та V_{ed} на 47% та 42% ($P < 0,05$). В групі ІІВ спостерігались зміни подібні за динамікою, проте з меншою вираженістю та вірогідністю.

Про відновлення структурного ремоделювання периферичних артерій в ІВ можна було судити на рівні тенденції, в результаті одностороннього зменшення ТКІМ на 7% та зростання КПІ на 16%, тоді як в групі ІІВ подібних змін встановлено не було.

ВИСНОВКИ

Поєднання МС та ОА є широко розповсюдженим та з віком може досягати 70-80% випадків, при цьому питання фармакотерапії цих коморбідних станів є недостатньо вивченим. В роботі вирішено актуальне завдання сучасної кардіології: науково обґрунтовано та доведено клінічну ефективність нового підходу до лікування пацієнтів з МС та ОА із застосуванням препарату системної ензимотерапії.

1. Встановлено, що перебування кролів на високоліпідній дієті поєднувалось із активацією системного запалення у поєднанні з розвитком перманентної гіперглікемії, дисліпідемії, характерних для синдрому інсулінорезистентності, про що судили за зростанням вмісту СРП в 18 разів, інтенсивності вільнорадикальних процесів в 7,4 рази, HbA1c на 263%, тригліцеридів – на 236 %. Комплекс метаболічних порушень в умовах активного запалення асоціювався зі зростанням модифікації ліпопротеїнів та набуттям ними властивостей аутоантигенів.

2. Застосування препарату СЕТ паралельно з утриманням тварин на високоліпідній дієті супроводжувалось пригніченням системного запалення та оксидантного стресу (за вмістом СРП, МДА в сироватці, активності каталази), відновленням чутливості тканин до інсуліну, зменшенням вираженості дисліпідемії та послабленням інтенсивності модифікації ліпопротеїнів. Вираженість ефекту препарату СЕТ зростала паралельно тривалості дослідження та визначалась терміном його застосування.

3. Хворі з МС в поєднанні з ОА характеризувалися як більш вираженою інтенсивністю системного запалення і оксидативного стресу, так і більш значними порушеннями обміну ліпідів та глюкози при порівнянні з особами з ізольованими МС та ОА, що проявлялось у на 77% та 21% відповідно більш високому рівні СРП, на 11% та 16% відповідно нижчим вмістом апо А-1, на 10% та 14% відповідно більш високим вмістом апо В, а також більшою концентрацією глюкози та HbA1c. Поєднання системного запального процесу з метаболічними порушеннями асоціювалось зі зростанням активності модифікації ліпопротеїнів та їх імуногенності, про що свідчили більш високі рівні холестерину та тригліцеридів в макрофагах.

4. У обстежених хворих встановлено порушення структурно-функціонального стану периферичних артерій, вираженість яких була найбільшою в групі поєднання МС та ОА, про що свідчить наявність функціонального та структурного ремодельовання артеріальних судин: зростання на 33% ТКІМ загальної сонної артерії, зменшення на 17% КПП, дисфункція ендотелію із пригніченням потік-залежної вазодилатації на 55% та зниженням чутливості судинної стінки до напруження зсуву.

5. Встановлено, що у хворих з МС в поєднанні з ОА найсильніший кореляційний зв'язок спостерігається між рівнем СРП та вмістом глікозильованого гемоглобіну ($r=0,67$), рівнем ТГ ($r=0,61$), а також між рівнем СРП та концентрацією модифікованих ліпопротеїнів, вираженістю їх аутоантигенних властивостей з коефіцієнтом кореляції, який перевищує 0,7. Сильний обернений зв'язок встановлено між рівнем СРП та ЕЗВД ($r=-0,6$), коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву ($r=-0,72$), а також між чутливістю ендотелію до напруження зсуву та концентрацією модифікованих ЛПНЩ ($r=-0,64$), ЛПДНЩ ($r=-0,9$), що підтверджує значимість запального процесу в патогенезі комплексу метаболічних порушень та його впливу на функціональний стан артерій у цих хворих.

6. Застосування препарату СЕТ у хворих з МС в поєднанні з ОА асоціювалось з протизапальним ефектом та сприятливим впливом на метаболізм глюкози і ліпідів, в тому числі аполіпопротеїнів, та поєднувалось зі зниженням концентрації модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ на 30% та 56% відповідно. Додавання препарату

СЕТ до лікування статином, супроводжувалось нормалізацією рівнів ХС до 4,5 ммоль/л, ТГ до 1,5 ммоль/л та ЛПВЩ до 1,08 ммоль/л, зниженням вираженості гіперглікемії, тоді як ці зміни були менш вираженими в групі хворих, яким СЕТ додатково не застосовувалась.

7. Зміни в метаболізмі глюкози, ЛП та зниження активності запального процесу на тлі застосування СЕТ асоціювались із відновленням на 30% чутливості ендотелію до напруження зсуву та на 76% дилатації плечової артерії в відповідь на реактивну гіперемію. В групі хворих, які отримували СЕТ разом зі статинами, встановлено відновлення показника ЕЗВД до рівня 9,92 %, що в 2 рази перевищувало початкове значення. У хворих, які не отримували лікування, вираженість функціональних порушень судин артеріальної системи зростала в динаміці спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При наявності коморбідного поєднання МС та ОА з метою оцінки ризику прогресування атеросклерозу і своєчасного попередження його ускладнень необхідне проведення додаткових досліджень із визначенням активності запального процесу, особливостей вуглеводного обміну та атерогенності плазми крові.

2. У хворих з МС в поєднанні з ОА в умовах підвищеної активності імунзапального процесу рекомендовано визначення функції ендотелію за допомогою проведення проби ЕЗВД ПА та оцінку в ній швидкісних характеристик кровотоку, для виявлення порушень атеросклеротичної спрямованості на етапі функціональних змін та своєчасної корекції.

3. У хворих з МС та ОА рекомендовано застосування препарату СЕТ в стандартному терапевтичному дозуванні протягом не менш ніж 6 місяців для пригнічення активності запалення, ОС, вираженості метаболічних змін, зниження атерогенності плазми крові та корекції порушень функціональних механізмів периферичних артерій.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Козлюк А.С. Ефективність системної ензимотерапії в корекції обмінних порушень та функціонального стану периферичних артерій у пацієнтів із метаболічним синдромом в поєднанні з остеоартрозом / А. С. Козлюк // Укр. ревм. журн. – 2014. – №4 (58). – С.72-79.

2. Коваленко В.М. Вплив препарату системної ензимотерапії на компоненти синдрому інсулінорезистентності в умовах експерименту / В.М.Коваленко, Т.В.Талаєва, А.С.Козлюк // Укр. кардіол. журн. – 2014. – №3. – С.89-94 (Автор приймала участь в розробці експериментальної моделі, провела статистичну обробку даних, приймала активну участь у написанні та підготовці отриманих даних до друку).

3. Коваленко В. М. Характеристика функціонального стану периферичних артерій в умовах хронічного системного запалення хворих з остеоартрозом та супутнім метаболічним синдромом / В.М. Коваленко, А.С. Козлюк // Укр. кардіол.

журн. – 2014. - №4. – с.70-77 (Автор особисто проводила дослідження хворих, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку статті до друку).

4. Мітченко О.І. Актуальні питання лікування хворих на остеоартрит на фоні комбінованої дисліпідемії / О.І. Мітченко, Г.О. Проценко, К.А. Іванова, А.С. Козлюк // Укр. ревм. журн. – 2014. – №2 (56). – С.19-23 (Автор особисто проводила дослідження та лікування більшості хворих, сформуvalа бази даних та провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).

5. Мітченко О.І. Можливості запобігання розвитку та прогресуванню структурно-функціональних змін периферичних артерій у хворих із метаболічним синдромом та остеоартрозом шляхом застосування препарату системної ензимної терапії / О.І. Мітченко, Ю.М. Сіренко, А.С. Козлюк // Укр. ревм. журн. – 2014. – №3(57). – С.73-79 (Самостійно проведено вивчення даних сучасної літератури, відбір хворих, їх обстеження та підбір лікування, статистичне опрацювання даних та підготовку матеріалів до друку).

6. Коваленко В. М. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення, як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В. М. Коваленко, Т. В. Талаєва, А. С. Козлюк // Укр. кардіол. журн. – 2013. – №5. – С.80-87. (Самостійно виконано пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд та аналіз сучасних поглядів, підготовку статті до друку).

7. Патент України на винахід № 106340. Спосіб діагностики стану хворого на остеоартроз/ Коваленко В.М., Козлюк А.С., Іванова К.А. // Заявник та патентовласник ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». – Заявл. 10.12.2013; опубл. 11.08.2014, бюл. № 15. (Автор особисто приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив статистичну обробку матеріалу, самостійно підготував патент до публікації).

8. Козлюк А.С. Можливості та механізми коригуючої дії системної ензимотерапії на хронічне запалення низьких градацій та супутні метаболічні порушення / А.С. Козлюк // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток № 1: Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 18 – 20 вересня 2013 г.). – С.56.

9. Козлюк А.С. Метаболічні порушення в умовах хронічного запалення низьких градацій та можливості терапевтичного впливу / А.С. Козлюк, В.С. Присяжна, І.В. Гончарук // Укр. ревм. журн. – 2013. – №3(53). – Додаток 1: Матеріали VI Національного конгресу ревматологів України (Київ, 19 – 21 листопада 2013 г.). – С.129. (Автор провела курацію досліджуваних хворих, приймала участь в виконанні експерименту, провела аналіз результатів та підготовку тез до друку).

10. А.С. Козлюк. Вплив хронічного запалення низьких градацій на вазорегулюючу функцію артерій у хворих на остеоартроз та супутнім метаболічним синдромом / А. С. Козлюк // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток № 1: Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 16 – 18 вересня 2014 г.). – С.64-65.

11. A. Kozlyuk. Capabilities of systemic enzyme therapy in correction of inflammation and other components of metabolic syndrome in experimental conditions /A. Kozliuk, T. Talaeva // Матеріали європейського конгресу артеріальної гіпертензії

(Афіни, 13 – 16 червня 2014 р.). – РР 37.11. (Автор приймала участь в розробці експериментальної моделі на лабораторних тваринах, провела аналіз та узагальнення результатів, брала участь в написанні та підготовці тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Козлюк А.С. Обґрунтування застосування системної ензимотерапії у хворих з метаболічним синдромом у поєднанні з остеоартрозом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2015.

В дисертаційній роботі представлено новий підхід до комплексної оцінки та лікування коморбідного поєднання метаболічного синдрому (МС) та остеоартрозу (ОА), шляхом пригнічення запального компонента за допомогою системної ензимотерапії (СЕТ). Встановлено, що персистенція хронічного системного запалення, як в експериментальній моделі, так у хворих з МС в поєднанні з ОА, асоціювалась з більш вираженими порушеннями обміну ліпідів, вуглеводів, атерогенністю плазми крові та порушеннями структурно-функціонального стану периферичних артерій. Встановлено, що показники активності запального процесу незалежно корелювали з окремими компонентами МС та показниками функціонального стану ендотелію плечової артерії. Доведено ефективність застосування нового підходу – СЕТ, як в монотерапії, так і в комплексному застосуванні зі статином, для лікування хворих з МС та ОА.

Ключові слова: метаболічний синдром, системне запалення, остеоартроз, системна ензимотерапія.

АННОТАЦИЯ

Козлюк А.С. Обоснование применения системной энзимотерапии у больных с метаболическим синдромом в сочетании с остеоартрозом. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2015.

В диссертационной работе представлен новый подход к комплексной оценке и лечению коморбидного сочетания метаболического синдрома (МС) и остеоартроза (ОА), путем угнетения системного воспаления с применением системной энзимотерапии (СЭТ).

Было установлено, что пребывание кролей на обогащенной липидами диете ассоциировалось с возрастанием активности системного воспаления, а также развитием гипергликемии и дислипидемии, о чем свидетельствовало возрастание уровня С-реактивного протеина (СРП) в 18 раз, интенсивности свободнорадикальных процессов в 7,4 раз, HbA1c на 263%, триглицеридов (ТГ) на

236 %. Сочетание метаболических нарушений и активного воспаления ассоциировалось с возрастанием количества модифицированных липопротеинов (ЛП). Применение СЭТ у кролей сопровождалось угнетением воспаления, уменьшением выраженности гипергликемии, дислипидемии и ослаблением модификации ЛП.

Установлено, что коморбидное сочетание МС и ОА сопровождается достоверно большей активностью воспаления, более значимыми нарушениями метаболизма и большей активностью модификации ЛП в сравнении с больными с изолированным МС или ОА, о чем свидетельствовали соответственно более высокие уровни СРП - на 77% и 21%, HbA1c - на 21% и 11%, apo B - на 10% и 14%, более низкое содержание apo A-1 - на 11% и 16% соответственно, а также более высокое содержание холестерина (ХС) и ТГ в мышечных макрофагах. Больные с сочетанием МС и ОА характеризовались наиболее выраженным структурно-функциональным ремоделированием сосудов в виде утолщения комплекса интимамедия - на 33%, меньшим лодыжечно-плечевым индексом - на 17%, меньшим показателем эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии - на 55%.

Установлено наличие взаимосвязей между показателями воспалительного процесса (СРП) и HbA1c ($r=0,67$), уровнем ТГ ($r=0,61$) и концентрацией модифицированных ЛП ($r=0,7$). Обратная взаимосвязь наблюдалась между СРП и ЭЗВД ($r=-0,6$), коэффициентом чувствительности к напряжению сдвига ($r=-0,72$), а также между чувствительностью эндотелия к напряжению сдвига и концентрацией модифицированных ЛП.

Доказано, что применение СЕТ у исследуемых больных сочеталось с противовоспалительным эффектом, благоприятным влиянием на метаболизм глюкозы и липидов, снижением концентрации модифицированных ЛПНП и ЛПОНП на 30% та 56% соответственно. Добавление СЕТ к лечению статином, сопровождалось снижением уровня ХС до 4,5 ммоль/л, ТГ до 1,54 ммоль/л и возрастанием ЛПВП до 1,08 ммоль/л, снижением уровня гипергликемии, тогда как эти изменения были менее выраженные при лечении статином. Лечение препаратом СЕТ сопровождалось восстановлением на 76% ЭЗВД плечевой артерии, на 30% чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, а также ассоциировалось с полным восстановлением этих показателей при применении в сочетании со статином.

Ключевые слова: метаболический синдром, системное воспаление, остеоартроз, системная энзимотерапия.

SUMMARY

Kozliuk A.S. Substantiation of systemic enzyme therapy application in patients with metabolic syndrome and osteoarthritis association. –In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – cardiology. State Institution “National scientific centre “Institute of

cardiology named after academician M.D. Strazhesko” National academy of medical sciences of Ukraine, Kyiv, 2015.

The thesis focuses on the new approach to the complex evaluation and treatment by systemic enzyme therapy of metabolic syndrome (MS) and osteoarthritis (OA) comorbidity in consideration of inflammatory status.

It was detected, that chronic low-grade inflammation in experimental condition, as well as in person with MS and OA comorbidity was associated with more significant metabolic disorders, plasma atherogenicity and violation of functional or structural conditions of peripheral arterial vessels. The correlative connections were found between indices of inflammation, components of MS and indices of arterial vessel state.

We established an evidence of efficiency of treatment by systemic enzyme therapy in patients with MS and OA association as a single-drug therapy or combined with statins.

Key words: metabolic syndrome, systemic inflammation, osteoarthritis, systemic enzymotherapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
Апо А-1	аполіпопротеїн А1
Апо В	аполіпопротеїн В
АПФ	ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	артеріальний тиск
ГА	гонартроз
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЕЗВД	ендотелій залежна вазодилатація
ЗСА	загальна сонна артерія
ІА	індекс атерогенності
ІР	інсулінорезистентність
ІМТ	індекс маси тіла
ТКІМ	товщина комплексу інтима-медіа
КПІ	кісточно-плечовий індекс
ЛП	ліпопротеїн
МДА	малоновий діальдегід
МДА МЦ	вміст малонового діальдегіду в моноцитах
ММ	мишачі макрофаги
МС	метаболічний синдром
ОА	остеоартроз
ОТ	об'єм талії
РГ	реактивна гіперемія
ПА	плечова артерія
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СЕТ	системна ензимотерапія
ТГ	тригліцериди
ТГ ММ	вміст тригліцеридів в мишачих макрофагах

ТГ ЦК	вміст тригліцеридів в циркулюючих імунних комплексах
ЦК	циркулюючі імунні комплекси
ХС	загальний холестерин
ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС ММ	вміст холестерину в мишачих макрофагах
ХС ЦК	вміст холестерину в циркулюючих імунних комплексах
HbA1c	глікозильований гемоглобін
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років
К	Коефіцієнт чутливості до напруження зсуву на ендотелії
Vps	пікова систолічна швидкість кровотоку
Ved	кінцеводіастолічна швидкість кровотоку