

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

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

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Наукові керівники:

Коваленко Володимир Миколайович
академік НАМН України,

доктор медичних наук, професор;

Талаєва Тетяна Володимирівна

доктор медичних наук, професор

Київ – 2015

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ЗНАЧИМІСТЬ ЯК ФАКТОРУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ, ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	14
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
2.1. Матеріали дослідження	33
2.1.1. Опис експериментальної моделі компонентів метаболічного синдрому	33
2.1.2. Клінічна характеристика хворих включених в дослідження	33
2.2. Методи дослідження	41
2.2.1. Загальноклінічні методи	42
2.2.2. Лабораторні методи	43
2.2.3. Інструментальні методи	44
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ІНТЕНСИВНІСТЮ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЗМІНАМИ МЕТАБОЛІЗМУ, АТЕРОГЕННИМИ ТА ІМУНОГЕННИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ЛІПОПРОТЕЇНІВ КРОВІ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТОМ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ В МОДЕЛІ КОМПОНЕНТІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	53
3.1. Характеристика активності системного запалення, метаболізму вуглеводів та ліпідів, а також атерогенного потенціалу плазми крові у кролів, що знаходились на збагаченій ліпідами дієті протягом 8 тижнів	54
3.2. Дослідження ефективності препарату CET при застосуванні з 1-го дня ліпідного навантаження для попередження розвитку системного запалення, оксидативного стресу, компонентів МС, зростання атерогенного навантаження плазми крові у кролів	60

3.3 Дослідження ефективності препарату СЕТ при застосуванні з 5-го тижня ліпідного навантаження для попередження прогресування системного запалення, оксидативного стресу, компонентів МС, атерогенності плазми крові кролів_____	66
3.4. Дослідження наявності та характеру взаємозв'язків між компонентами МС, відтвореного в експериментальній моделі на кролях_____	72
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ_____	76
4.1. Оцінка клінічних даних, запального, метаболічного статусу та вираженості атерогенного потенціалу плазми крові у хворих з МС в поєднанні з ОА_____	76
4.2. Характеристика структурно-функціонального стану периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА_____	86
4.3 Оцінка наявності та характеру кореляційних зв'язків між показниками активності запалення, вираженості компонентів МС та структурно-функціональних порушень магістральних та периферичних артерій_____	92
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, АКТИВНОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ, АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ В ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ_____	102
5.1. Характеристика клінічних показників активності системного запалення, вираженості метаболічних порушень та атерогенності плазми крові у хворих з МС в поєднанні з ОА через 3 та 6 місяців спостереження_____	103

5.2 Характеристика функціонального та структурного стану периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА групи через 6 місяців спостереження_____	108
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ В ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ПРОТЯГОМ 6 МІСЯЦІВ_____	114
6.1 Оцінка клінічних показників та активності системного запалення, вираженості метаболічних порушень у хворих з МС та ОА в групі застосування СЕТ в динамічному спостереженні через 3 та 6 місяців_____	115
6.2 Дослідження впливу лікування препаратом СЕТ на показники функціонального та структурного стану периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА в динамічному спостереженні через 6 місяців_____	122
6.3 Дослідження впливу СЕТ на динаміку показників активності системного запального процесу, метаболізму вуглеводів та ліпідів, атерогенності та імуногенності ліпопротеїнів на фоні застосування статинів_____	128
6.4 Дослідження ефективності СЕТ на динаміку показників структурно-функціонального стану периферичних артерій на фоні застосування статинів_____	134
Аналіз та узагальнення результатів дослідження_____	142
Висновки_____	161
Практичні рекомендації_____	164
Список використаних джерел_____	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АО	абдомінальне ожиріння
Апо А-1	аполіпопротеїн А1
Апо В	аполіпопротеїн В
АПФ	ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	артеріальний тиск
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЕЗВД	ендотелійзалежна вазодилатація
ЗСА	загальна сонна артерія
ІА	індекс атерогенності
ІР	інсулінорезистентність
ІМТ	індекс маси тіла
ІХС	ішемічна хвороба серця
КІМ	комплекс інтима-медіа
КПІ	кісточно-плечовий індекс
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
ЛП	ліпопротеїн
МДА	малоновий діальдегід
МДА МЦ	вміст малонового діальдегіду в моноцитах
ММ	мишачі макрофаги
МС	метаболічний синдром
ОА	остеоартроз
ОТ	окружність талії
ОС	окружність стегон
РГ	реактивна гіперемія
ПА	плечова артерія

SAT	систолічний артеріальний тиск
SET	системна ензимотерапія
СК	сечова кислота
ТГ	тригліцериди
ТГ ММ	вміст тригліцеридів в мишачих макрофагах
ТГ ЦІК	тригліцериди в циркулюючих імунних комплексах
ЦД	цукровий діабет
ЦІК	циркулюючі імунні комплекси
ХС	загальний холестерин
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС ММ	вміст холестерину в мишачих макрофагах
ХС ЦІК	холестерин в циркулюючих імунних комплексах
HbA1c	глікозильований гемоглобін
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років
Vps	пікова систолічна швидкість кровотоку
Ved	кінцеводіастолічна швидкість кровотоку
RI	індекс периферичного опору судин

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на значний прогрес в діагностиці та лікуванні хворих з кардіальною патологією атеросклеротичної природи, вона і надалі залишається провідною в структурі смертності населення України та в світі. Більше того, спостерігається тенденція до зростання її поширеності та розвитку в ранньому віці [1, 2], що є причиною ранньої інвалідизації працездатного населення, його соціальної та трудової дезадаптації та наносить значні економічні збитки.

В значній мірі це пов'язано з тим, що профілактика атеросклерозу починається на пізній стадії - в умовах наявних виражених клінічних проявів [3]. За таких умов, всі заходи, які спрямовуються на попередження подальшого прогресування кардіоваскулярної патології атеросклеротичної природи та запобігання розвитку її гострих форм виявляються недостатньо ефективними [4]. В той же час, рання діагностика та своєчасне втручання на доклінічному етапі, коли порушення ще мають функціональний і зворотній характер, можуть блокувати основні ланки патогенезу атеросклерозу та попередити прогресування важкості клінічного перебігу. У зв'язку з цим, оптимальною є тактика виявлення та оцінки кардіоваскулярних ризиків на стадії безсимптомного перебігу та застосування терапевтичного впливу для запобігання розвитку клінічно маніфестних форм атеросклерозу [3,4,5].

Насьогодні визначено близько 250 факторів ризику атеросклерозу, до переліку найбільш вагомих відносять порушення ліпідного спектру крові, артеріальну гіпертензію (АГ), системне запалення, цукровий діабет (ЦД), паління [3, 5]. Проте, значення кожного з цих факторів залишається недостатньо з'ясованим, та кожен з них не є обов'язковим для розвитку атеросклерозу [6]. Крім того, вищевказані фактори, зазвичай, не виникають ізольовано, а поєднуються в комплекс, що багатократно збільшує їх патогенетичну вагомість та приводить до потенціювання атерогенного впливу кожного з них [9, 10].

Комплексний характер патогенезу атеросклерозу вперше був описаний в 1923 р. на основі частого поєднання артеріальної гіпертензії, гіперглікемії та гіперурикемії. Цю концепцію було систематизовано в поняття «синдром Х», і висунуто припущення, що в його основі лежить інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія [11, 12]. В останні роки для характеристики цього симптомокомплексу використовують термін «метаболічний синдром» (МС), проте і досьогодні немає єдності щодо наявності в нього патогенетичної основи [13]. Частина фахівців вважає МС штучним поняттям і відкидає їх патогенетичну поєднаність, проте, більшість схиляється до думки, що компоненти МС є ланками єдиного процесу, в основі якого лежить зниження чутливості тканин до інсуліну [7, 8, 14].

Дослідженнями останнього часу встановлено, що важливою передумовою розвитку інсулінорезистентності є розвиток системного запалення з накопиченням в крові його медіаторів [15, 16, 17, 18]. Прямим пригнічуючим ефектом на інсуліновий сигнал в клітину володіє білок гострої фази - С-реактивний протеїн, а також ФНП- α , який активує ліпогенез зі зростанням внутрішньоклітинного рівню вільних жирних кислот, яким властива цитотоксична дія з наступним розвитком інсулінорезистентності [15, 16].

Встановлено, що ураження суглобів, які набули останнім часом широкою розповсюдженістю, супроводжуються активацією системного запалення різної градації, що може лежати в основі розвитку у цієї категорії хворих інсулінорезистентності та МС, що значно підвищує ризик розвитку кардіальної патології [19, 20]. Зокрема, відомим є ранній розвиток кардіальної патології у пацієнтів з хронічним враженням суглобів, що супроводжуються активацією системного запалення різної градації, навіть за відсутності інших традиційних факторів ризику. Крім того, в клінічній практиці спостерігається часте поєднання уражень опорно-рухового апарату запального походження з комплексом атерогенних метаболічних порушень, відомого, як МС. Тому

пригнічення системного запалення у хворих з МС та супутнім ураження суглобів може суттєво зменшити вираженість компонентів МС та попереджувати їх проатерогенну дію [20, 21, 22].

Останнім часом в лікуванні захворювань, що поєднуються із вираженою активацією системного запалення, широке застосування знаходить системна ензимотерапія (СЕТ). Згідно з результатами ряду досліджень, препарати, що застосовуються для системної ензимотерапії, мають виражену протизапальну дію, сприяють нормалізації ліпідного спектру і можуть, таким чином, попереджувати розвиток атеросклерозу та його клінічних форм [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Це стало підставою для планування даного дослідження, метою якого було визначення можливості попередження розвитку та прогресування атеросклерозу в умовах експерименту та у хворих з МС в поєднанні з остеоартрозом (ОА), шляхом пригнічення системного запалення препаратами СЕТ та визначення механізми їх протекторної дії.

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 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 кістково-

плечового індексу (КП)), 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 спрямованості. 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.

РОЗДІЛ 1
МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ,
ЗНАЧИМІСТЬ ЯК ФАКТОРУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ,
ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Не зважаючи на значне удосконалення діагностики та методів лікування протягом останніх кількох десятиків років поширеність сецево-судинної патології, особливо атеросклеротичної природи серед населення продовжувала невпинно зростати, та навіть займати лідируючі позиції. Особливістю цієї групи захворювань є високий відсоток смертності та інвалідизації зі стійкою втратою працездатності. Так по даних ВООЗ щорічна смертність спричинена патологією серцево-судинної системи становить більше 16 млн. Крім того в ряді країн, серед яких і Україна така тенденція набула особливо загрозливого характеру. Зокрема, станом на 2012 рік 65% усіх летальних випадків серед населення були обумовлено патологією системи кровообігу, що є найвищим показником на території Європи [29].

Досвід останніх років свідчить, що рішення проблеми ефективного попередження розвитку та прогресування хвороб атеросклеротичної природи полягає перш за все в орієнтації на раннє їх виявлення – на етапі розвитку порушення балансу антиатерогенних та проатерогенних патогенетичних механізмів, та в цілеспрямованому терапевтичному впливі на ці порушення ще до виникнення незворотніх структурних змін в серцево-судинній системі. Тож виявлення осіб з передумовами розвитку хвороби – так званими факторами ризику, в теперішній час набуває особливої актуальності.

В останні десятиліття все більш зростаючу увагу в наукових та клінічних колах привертає проблема МС та його значення в розвитку захворювань атеросклеротичної природи [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Не в останню чергу такий стан речей обумовлений зростаючою поширеністю МС, що в різних публікаціях отримало назву «пандемії XXI століття», а також суттєвим

«помолодшанням» контингенту його носіїв [36, 37, 38, 39]. Згідно даних International Diabetes Federation (IDF), отриманих в 41 європейських країнах в 2012 році частка МС становить 8,1% , та за прогнозами зростатиме до 2030 року до 9,5%. Результати більшості епідеміологічних досліджень свідчать, що поширеність МС серед дорослого населення високорозвинених країн всередньому становить 20-25% [40], проте ці дані значно різняться в залежності від віку, статі, расових та етнічних чинників [41, 42, 43], адже відомо, що частка осіб з ознаками МС зростає з віком та досягає в середньому 40% у осіб в віці після 60 років[14]. Проблема виявлення, профілактики та лікування МС серед широких верств населення набула в теперішній час надзвичайно високої актуальності, наукової та практичної значущості. Це зумовлює необхідність більш удосконаленої діагностики МС, поглибленого визначення його етіологічних чинників, питань патогенезу та можливостей попередження виникнення ускладнень в вигляді маніфестованих форм ІХС та ЦД II типу [7].

Проте, концепція не є новою. Перші дані, що описують симптомокомплекс ожиріння, цукрового діабету та враження суглобів з'явилися ще в 1920-их. З тих пір було багато намагань дати визначення різним їх сукупностям, проте всі вони, в зв'язку з відсутністю єдиної думки про природу МС, в тому чи іншому контексті виявляли свою недосконалість. Перший детальний огляд, який поклав початок сучасному вченню про МС з'явився в 1988 році, після лекції G.Reaven про так званий синдром - X, в рамках засідання американської діабетичної асоціації. В ній показаний сильний зв'язок між інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією, порушенням толерантності до глюкози та порушеннями рівнів ЛПВЩ та ТГ. З того часу в літературних джерелах йде безперервна дискусія щодо назви даного симптомокомплексу та ключового фактору в його розвитку.

Так 1999 році Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (WHO) дала своє робоче визначення, в якому основного значення надавалось порушенню

толерантності до глюкози в поєднанні з ожирінням, підвищенням артеріального тиску, зниженню рівня ЛПВЩ, підвищенню рівня ТГ та кількома необов'язковими критеріями. Тоді ж почала фігурувати назва «Метаболічний синдром» [44]. В 2001 році тема активно розглядалась в США Національною освітньою групою по холестерину АТПІІІ (National Cholesterol Aducational Group АТПІІІ), де першорядну роль було надано відкладенню жирової тканини по абдомінальному типу в асоціації з іншими критеріями, визначеними раніше WHO [45]. Третю альтернативну думку висунула Європейська група по вивченню інсулінорезистентності (European Group for the Study of Insulin Resistance - EGIR), в фокусі якої виступало порушення чутливості до інсуліну в пацієнтів без цукрового діабету. Для досягнення певного консенсусу та уніфікації безлічі критеріїв, в 2004 році було зібрано засідання Міжнародної діабетичної федерації (IDF), за постановою якої першочергового значення набуло центральне ожиріння в поєднанні з двома із чотирьох компонентів: порушенням чутливості до інсуліну артеріальною гіпертензією, зниженням рівню ЛПВЩ, підвищенню ТГ. До критеріїв синдрому по IDF відносяться також протромботичний та прозапальний стани.

Проте, на думку більшості експертів використання абдомінального ожиріння, як обов'язкового критерію не дає можливості в повній мірі виявити усіх осіб з МС. Тож в 2009 році група експертів IDF, національного інституту серця, крові та легень (National Heart, Lung, and Blood Institute), Американської асоціації серця (American Heart Association), Світової федерації серця (World Heart Federation), Міжнародного співтовариства атеросклерозу (International Atherosclerosis Society) та Міжнародного співтовариства з вивчення ожиріння (International Association for the Study of Obesity) дійшли до консенсусу, що поєднання будь-яких трьох з п'яти можливих критеріїв дає підставу діагностувати МС [46]. До цих критеріїв відносять: рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л; рівень ХС ЛПВЩ менший 1,3 ммоль/л для жінок та 1,0 ммоль/л для чоловіків; САТ, що перевищує 130 мм рт.ст. та/або ДАТ понад 85 мм

рт.ст.; гіперглікемія натще – глюкоза більше 5,6 ммоль/л; об'єм талії понад 80 см у жінок та понад 94см у чоловіків, при цьому об'єм талії повинен враховувати етнічні особливості пацієнтів.

Відсутність єдиної усталеної думки щодо основного принципу діагностики МС та застосування різних критеріїв зумовлює значні відмінності між даними його розповсюдженості. Прикладом цього є результати дослідження за участю 39 998 чоловіків та 20 756 жінок в віці 53-55 років, в якому діагноз МС за критеріями NCEP встановлено 10,3% осіб, за NCEP-R – 17,7% осіб, та у 23,4% випадків при застосуванні критеріїв IDF. В іншому дослідженні, де діагноз МС встановлювався за критеріями WHO, його поширення серед осіб в віці 40-55 років становила від 7% до 36%. Ще інші дані щодо розповсюдженості МС отримано згідно критеріїв EGIR, і вони становлять 1-22% для чоловіків та 1-14% - для жінок [47, 48]. Тож з врахуванням застосування різних принципів діагностики МС, в середньому його частота серед населення коливається від 10% до 25% в залежності від обраних критеріїв діагностики, віку, національності, гендерних відмінностей та врахування наявності ЦД [49].

Крім того, існують значні розбіжності в поглядах на значення МС в розвитку ІХС, ЦД II типу та смертності від кардіоваскулярної патології [50, 51]. Відповідно до результатів метааналізу 37 досліджень, проведених за період з 1971 по 1997 рр. за участю 172 573 досліджуваних, наявність МС, діагностованого за критеріями ВООЗ, поєднувалась із зростанням ризику розвитку ІХС в 2,86 та 2,06 разів у чоловіків та жінок відповідно, тоді як використання критеріїв АТР III зменшувало цей показник до 1,67 разів [52].

Суттєві розходження у визначенні поширеності МС при застосуванні різних діагностичних підходів призвели до неоднозначного відношення в наукових колах до обґрунтованості використання поняття МС для стратифікації кардіоваскулярного ризику та визнання його як самостійної нозологічної форми. Тож, на відміну від Фремінгемської бальної оцінки

факторів ризику, сфера застосування терміну МС досі обмежується ідентифікацією осіб високого ризику розвитку серцево-судинної патології на тривалий термін (10-30 років) [53].

Проте, більшість провідних вітчизняних та зарубіжних науковців схильні розглядати МС, як передумову розвитку атеросклерозу та ЦД II типу, або як доклінічну форму їх перебігу. Ці погляди базуються на результатах ряду популяційних досліджень, в яких наявність МС була значно більш вірогідним предиктором розвитку коронарних захворювань та загальної смертності, ніж сумація відповідної кількості окремих факторів кардіоваскулярного ризику [54, 10]. Показано, що приєднання кожного додаткового компоненту МС значно підвищує ризик виникнення, прогресування ІХС та розвитку її кінцевих точок в порівнянні з простою сумацією їх ефектів [12, 55, 56]. Вагомим аргументом на доказ такої думки стали результати 8-річного спостереження за 3 323 учасниками Framingham Offspring Study, в якому наявність МС в більш ніж у 25% випадків приводила до розвитку серцево-судинних захворювань, та більш ніж у 50% - ЦД II типу [57].

Вже більше 20 років тому було висловлено припущення про наявність єдиної патогенетичної основи і взаємозв'язку провідних факторів кардіального ризику. Подібний підхід і привів до формування концепції МС, який поєднує основні фактори патогенезу атеросклерозу: дисліпідемію, інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, артеріальну гіпертензію, системне запалення, оксидативний стрес, активацію коагулянтної системи крові [9, 10].

Незважаючи на велику увагу, що приділяється вивченню різних аспектів розвитку МС, до теперішнього часу остаточно не вирішена проблема його патогенетичної основи. Залишається багато питань щодо ролі в механізмах розвитку МС субклінічного хронічного запалення, ендокринної патології, ендотеліальної дисфункції, генетичних та етнічних чинників [48, 56]. Подальші наукові пошуки в цих напрямках можуть привести до попередження

прогресуючого поширення МС та зменшення інтенсивності його наслідків у вигляді серцево-судинної патології [54].

Традиційно, серед основних причин розвитку МС вважають наявність ожиріння. В основі такої думки лежить той факт, що жирова тканина володіє вираженою ендокринною активністю, а адипокіни, які вона продукує, долучені до всіх процесів, що формують основні компоненти синдрому [58, 59]. Результати ряду популяційних досліджень свідчать про те, що між ризиком розвитку МС та поширеністю ожиріння існує прямий кореляційний зв'язок [60]. Більше того, тенденція до розвитку МС зростає зі збільшенням ІМТ навіть в межах нормальних показників. Так, ризик розвитку ІХС у жінок з ІМТ в межах 22-23 кг/м² при тривалому спостереженні був підвищений в 2,1 рази, 23-24 кг/м² – в 3,1 рази, 24-25 кг/м² – в 3,6 разів в порівнянні з жінками, показник ІМТ в яких в середньому становив 22 кг/м² [61].

Особливого значення для розвитку МС ряд науковців надають наявності вісцерального ожиріння та накопичення жирових клітин у так званих “ектопічних зонах” [62]. Так, в дослідженні, проведеному з залученням 306 пацієнтів без ЦД II типу тривалістю 11 років було встановлено, що зростання маси вісцеральної жирової тканини є предиктором розвитку ІР та МС незалежно від інших показників регіонарного чи загального ожиріння [63]. В основі цих даних можуть лежати особливості метаболізму адипоцитів сальника амезентеріальної ділянки та наявність в ньому великої кількості незрілих клітин, які володіють підвищеною здатністю до ліполізу з вивільнення масивного потоку вільних жирних кислот (ВЖК) та адипокінів. Циркулюючі ВЖК через порталну систему потрапляють в печінку та призводять до розвитку її ІР. Відомо, що підвищення рівня ВЖК в крові внаслідок внутрішньоклітинного накопичення їх токсичних метаболітів (ацетил-КоА, цераміду, диацилгліцеролу) пригнічує передачу інсулінового сигналу та знижує β-окислення в мітохондріях, пероксисомах та мікросомах [63,64]. З іншої сторони, виражена гіпертрофія вісцеральної жирової тканини

супроводжується її масивною інфільтрацією макрофагами та виділенням прозапальних цитокінів [66]. Значення надлишку абдомінальної жирової тканини в розвитку дисліпідемії та ІР простежувалась в осіб з нормальними показниками ІМТ та зі збільшеним об'ємом талії [67, 68]. За результатами цих та інших досліджень Міжнародна Діабетична Федерація (IDF) відвела вирішальне значення в діагностиці МС наявності центрального ожиріння.

Проте, надлишок жирової тканини в організмі, навіть у вісцеральній зоні, не є основною умовою розвитку ІР та пов'язаних з нею метаболічних розладів [69]. Результати дослідження за участю 1146 нормотензивних добровольців без ЦД II типу лише в 25% осіб з ожирінням було виявлено ознаки ІР. При цьому, зв'язків між вираженістю ожиріння та рівнем чутливості до інсуліну встановлено не було [70]. В іншому дослідженні, в якому серед обстежених 2902 осіб в 33,8% осіб характеризувались нормальною вагою та відсутністю ознак МС, у 37% було виявлено ожиріння без ознак МС, тоді, як він був констатований в 7,1% учасників з нормальною вагою [71].

Більше того, результати ряду клінічних досліджень заперечують залежність між масою абдомінального жиру та вираженістю ІР. В дослідженні, проведеному Е. Ferrannini, зниження чутливості тканин до інсуліну більш ніж в 2,5 разів спостерігалось при масі абдомінальної жирової тканини від 0,5 кг до 2,0 кг, а подальше її зростання супроводжувалось незначним приростом ІР [71]. Проти домінуючого значення ожиріння в розвитку ІР свідчить також відсутність значимого відновлення чутливості печінки до інсуліну у осіб з ожирінням після видалення жиру з абдомінальної зони шляхом ліпосакції. В іншому дослідженні при зниженні маси тіла все-таки спостерігалось відновлення чутливості рецепторів до інсуліну, проте зниження вираженості ІР було встановлено і при зростанні ІМТ [73].

Відомо, що найбільш виражена ІР з різкою метаболічною розбалансованістю та високим серцево-судинним ризиком спостерігається в

осіб з ліподистрофією під час тривалого голодування. В умовах ліподистрофії, незважаючи на практично відсутність як підшкірного, так і абдомінального жирового депо, спостерігався різкий підйом рівня ВЖК в крові з масивною ліпідною інфільтрацією скелетних м'язів та печінки та зниженням їх чутливості до інсуліну [64, 60]. В той же час, при застосуванні глітазонів в пацієнтів з ліподистрофією, незважаючи на приріст маси жирової тканини, спостерігається відновлення передачі інсулінового сигналу та нормалізація ліпідного спектру крові. Тож, результати ряду приведених та інших досліджень останніх років показують, що відкладення жирової тканини в абдомінальному депо не може бути основним, і тим більше, єдиним механізмом розвитку ІР, як патогенетичної основи МС [66].

Останнім часом увагу вчених привертає проблема частого поєднання МС та раннього розвитку атеросклерозу судин з хронічним запальним враженням опорно-рухового апарату, таких, як ОА [21, 73, 74, 75]. Так R. Lawrence, згідно даних звіту NHEFS с 1982 по 1984 рік, вивчив рівень смертності у хворих з рентгенологічними ознаками ОА колінних суглобів в порівнянні з особами відповідного віку та статі без ознак ОА. Було встановлено, що у досліджуваної категорії хворих рівень серцево-судинної смертності на 15% перевищував такий у осіб без ураження колінних суглобів. Найбільш значима статистична різниця спостерігалась у жінок в віковій групі 55-59 років. В іншому дослідженні в 2009 році за участю 7714 хворих на ОА, групою вчених із США було встановлено зв'язок між наявністю ОА та частотою МС, який був більш вираженим у хворих молодого віку. Дані отримані в цьому дослідженні свідчили, що МС спостерігався в 59% випадків хворих на ОА, в той час, як у категорії досліджуваних без ОА його поширеність становила 23%. Крім того, досліджувані хворі незалежно від статі та раси характеризувались на 37% більшою частотою артеріальної гіпертензії, на 25% більшою частотою абдомінального ожиріння, на 17% більшою частотою гіперглікемії, більш високим рівнем тригліцеридів та

зниженим рівнем ліпопротеїнів високої щільності в порівнянні з особами без ознак ОА [77].

До того ж, результати досліджень останніх років демонструють залежність між вираженістю та кількістю компонентів МС та активністю запального процесу в суглобах, незалежно від наявності інших традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, зокрема підвищеної маси тіла, порушень обміну ліпідів. Так, при проведенні проспективного дослідження “The Framingham Offspring Study” встановлено залежність між наявністю ОА колінного суглоба та поширеністю МС, крім того, виявлено зв'язок між активністю запального процесу та кількістю компонентів МС, який зберігався навіть після врахування маси тіла [21]. Аналогічні результати були отримані після трирічного спостереження за хворими на гонартроз в продовженні дослідження ROAD, де було встановлено зв'язок між наявністю ОА колінного суглоба та кількістю компонентів МС, незалежно від віку, статі, національності та паління [78].

Результати цих та інших досліджень підтверджують, що ревматичні хвороби, які асоціюються з хронічним системним запаленням, зокрема ОА, супроводжуються метаболічними порушеннями, що може спричинювати раннє виникнення та прогресування у них атеросклерозу [79].

Часте поєднання вражень опорно-рухового апарату запального характеру та серцево-судинних хвороб дає підставу для думки про невидпадковість такого поєднання та про можливість певного спільного етіопатогенетичного підґрунтя [80]. Безумовно, негативний вплив на метаболічний профіль в умовах ОА має зниження фізичної активності таких хворих [81, 82, 83], а також регулярне застосування ними нестероїдних протизапальних препаратів [80, 84]. Проте, такий погляд більшість науковців вважають спрощеним, відмічаючи наявність спільних механізмів в поєднанні цих патологій, що відповідає поняттю «коморбідність».

Термін «коморбідність» набув широкого використання в науковій та клінічній практиці в останні десятиліття, суть якого полягає не просто в поєднанні декількох хвороб, а передбачає наявність нових механізмів їх розвитку, додаткової клінічної картини, ускладнень та перебігу, невластивих основній хворобі, а також суттєвий вплив на якість та тривалість життя [85].

Можливою причиною розвитку МС у пацієнтів з хронічними запальними враженнями суглобів є тривала персистенція системного запалення низьких градацій. В результаті експериментальних та клінічних досліджень виявлена здатність медіаторів запалення, зокрема фактору некрозу пухлин- α , (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6), С-реактивного протеїну (СРП), інгібітору активатора тканинного плазміногену -1 (РАІ-1) та інших, викликати розвиток ІР з усім каскадом пов'язаних метаболічних порушень [86].

Прямий зв'язок між вмістом маркерів запалення в плазмі крові та вираженістю компонентів МС був простежений в ряді багатоцентрових популяційних досліджень. В одному з них встановлений чітка зворотня залежність між чутливістю до інсуліну та рівнем СРП, збільшення вмісту якого в плазмі на 2,7 мг/л поєднувалось зі зростанням ризику розвитку МС на 50% [79]. В іншому дослідженні в рамках Framingham Offspring Study за участю 528 осіб з ожирінням наявність ІР реєструвалась в 41- 61% випадків, в цих же пацієнтів встановлено найвищі показники активності оксидативного стресу та системного запалення. Цей зв'язок зберігав свою силу навіть після врахування ІМТ [87]. Значення оксидативного стресу у розвитку ІР та інших компонентів МС було підтверджене в дослідженні, проведеному з залученням 11 чоловіків з ознаками ожиріння (ІМТ>35кг/м²). Застосування в них низькокалорійної дієти та регулярних аеробних фізичних навантажень протягом 3-х тижнів призводило до суттєвої нормалізації рівня ліпідів та інсуліну в крові, АТ, відношення ЛПВЩ до загального холестерину паралельно зі зменшенням вмісту в сечі 8-ізопростанів - маркерів оксидативного стресу, тоді як кореляції зі змінами ІМТ встановлено не було

[88]. Крім того, відомі результати досліджень, згідно яких існує пряма залежність між підвищенням вмісту медіаторів запалення та розвитком артеріальної гіпертензії – одного з основних компонентів синдрому ІР. Так, при спостереженні 20225 жінок протягом 7,8 років наявність активного системного запалення поєднувалась із більш високим ризиком розвитку АГ, особливо у осіб з низьким рівнем початкового АТ та відсутністю інших кардіальних факторів ризику. В іншому дослідженні за участю 379 нормотензивних добровольців середнього віку, у осіб з початковим рівнем СРП вище 3 мг/л ризик розвитку АГ був підвищений в 2,8 разів у порівнянні з тими, в кого рівень СРП становив менше 1 мг/л, і ця залежність зберігалась після врахування інших компонентів МС, способу життя та паління [55].

Накопичення великої кількості літературних даних стало підставою для створення концепції, згідно якої системне запалення є однією з найважливіших причин розвитку синдрому ІР, патогенетичною ланкою, яка поєднує усі його компоненти та обумовлює його атерогенний вплив.

На біохімічному рівні порушення передачі інсулінового сигналу в умовах прозапального статусу реалізується через вплив медіаторів запалення на ліпідний обмін як в жировій тканині, так і в печінці. Встановлено, що в жировій тканині ФНП- α та ІЛ-6 стимулюють ліполіз зі зростанням циркулюючих ВЖК, пригнічують експресію адипонектину, порушують диференціацію та зменшують чутливість зрілих адипоцитів до інсуліну, таким чином знижуючи здатність жирових депо до захоплення жирних кислот [89, 90, 91]. В тканинах печінки медіатори запалення пригнічують експресію GLUT-4 – переносника глюкози на мембрані інсулін-залежних клітин та приводять до інсулінорезистентності гепатоцитів та розвитку компенсаторної гіперінсулінемії. В свою чергу підвищений рівень інсуліну в крові активує вивільнення ендотеліну-1 з ендотелію, посилює його вплив на гладком'язові клітини судин та приводить до зростання артеріального тиску[91].

Підвищений рівень циркулюючих медіаторів запалення, окрім впливу на розвиток ІР та АГ, має безпосереднє відношення до формування атерогенного профілю ліпідів крові. Під їх дією в печінці активується ліпогенез та пригнічується окислення ВЖК, що посилює продукцію білка апо-В і секрецію ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Паралельно з цим, ФНП- α та ІЛ-6 знижують активність ліпопротеїнової ліпази, затримують катаболізм хіломікронів та ЛПДНЩ, чим призводять до розвитку значної гіпертригліцеридемії (ГТЕ) [94]. Крім того в умовах підвищеної активності запального процесу відбувається заміщення ефірів ХС в ЛПВЩ на ТГ, цим самим ліквідуючи їх антиатерогенні властивості. Більше того вплив, медіаторів запалення спричинює появу проатерогенного потенціалу в ЛПВЩ. Зокрема ФНП- α володіє здатністю знижувати синтез білка апо-А1 гепатоцитами та його вміст в складі ЛПВЩ, знижуючи спорідненість ЛПВЩ до гепатоцитів та появу її до макрофагів з подальшим порушенням зворотнього транспорту холестерину. При цьому відбувається втрата антиатерогенних функцій ЛПВЩ та зниження їх концентрації в крові [94].

Такий патогенетичний каскад приводить до формування специфічного для МС ліпідного профілю - не так з кількісними, як з якісними порушеннями: з відносно невисокими рівнями загального холестерину, зростанням концентрації ТГ, ліпідних фракцій, що містять апо-В, та зниженням ЛПВЩ. Ще однією особливістю дисліпідемії при МС є висока концентрація високоатерогенних аномальних ЛПНЩ – так званих маленьких щільних часток. В нормі їх вміст не повинен перевищувати більше 30% загальної кількості ЛПНЩ, в той час як в умовах МС вона значно зростає [94]. Згідно даних ряду досліджень, підвищений вміст дрібних щільних часток в крові асоціюється із більшою частотою маніфестації ускладнень хвороб атеросклеротичної природи. Тому в діагностиці МС та оцінці прогнозу у таких пацієнтів основного значення набувають не класичні маркери атеросклерозу, типу ГХЕ, а оцінка більш специфічних показників: вмісту апо-білків крові, їх

співвідношення між собою, відношення до кількості ТГ. Так, зростання показника апо-В/апо-А1 асоціюється з наявністю МС, а його величина збільшується прямо пропорційно кількості його компонентів.

Вищеописані метаболічні порушення створюють умови для атеросклеротичного пошкодження стінки артеріальних судин, проте значення системного запалення в його розвитку не обмежується тільки впливом запальних медіаторів на розвиток дисліпідемії, зниження толерантності до глюкози та АГ. Відомою є здатність медіаторів запалення прямо та опосередковано змінювати функціональні, так структурні властивості стінки артерій [95]. Атерогенний вплив факторів ризику в значній мірі реалізується через розвиток запального процесу, як універсальної відповіді запальних клітин крові та ендотеліоцитів з наступним запуском каскаду імунних реакцій пошкодження артеріальної стінки [96]. Розвиток атеросклерозу в умовах МС та системного запалення відповідає загальноприйнятій теорії «відповіді на пошкодження», згідно якої в місці пошкодження ендотелію артерії розвивається адгезія та діapedез моноцитів з утворенням пінистих клітин, їх подальшою міграцією в інтиму та проліферацію гладком'язевих клітин стінки медії [97].

Результати ряду експериментальних досліджень демонструють, що дія ліпопротеїнів є одним із провідних факторів порушення функціональних властивостей ендотелію, пригнічення його протизапальних та антиатерогенних властивостей. Проте, нативні ЛП володіють незначним атерогенним потенціалом, в той час як модифіковані ліпопротеїди, навіть мінімально окислені в умовах системного запалення, приймають активну участь в розвитку ендотеліальної дисфункції на початкових етапах атерогенезу [98]. Навіть при інтактному ендотелії в субендотеліальний просторі можуть проникати та накопичуватись дрібні частки ЛПНЩ [99]. Виражене зростання їх концентрації спостерігається в умовах підвищеної інтенсивності оксидантного стресу – ефекторного механізму системного

запалення, на фоні активації запальних клітин та вивільнення активних форм кисню. Накопичуючись в судинній стінці, окислені ЛПНЩ стимулюють продукцію факторів росту, хемокінів, молекул адгезії, що спричинює розвиток ендотеліальної дисфункції та проліферацію гладком'язевих клітин [101].

В нормальних умовах ендотеліальний покрив судин відповідає за низку важливих процесів, серед яких регуляція тонусу артерії, проліферацію гладком'язевих клітин, пригнічення гіперкоагуляції та запалення. Одним з важливих антиатерогенних механізмів є виділення судинною стінкою оксиду азоту (NO) – важливого вазодилатуючого, антипроліферативного, протизапального та антитромбогенного фактору у відповідь на зростання напруження зсуву на фоні зростання швидкості кровотоку [102, 103, 104, 104].

В умовах оксидантного стресу зростання концентрації супероксидрадикалу призводить до зниження кількості активного NO та зростання вмісту пероксинітриту (ONOO-). Високі токсичні концентрації ONOO- індукують апоптоз, посилюють продукцію тромбоксану, лейкотрієнів та пригнічують синтез простаглініну [105]. Крім того, пероксинітрит приймає участь в модифікації ХС ЛПНЩ, чим активує важливі механізми атерогенезу. Такого ж роду властивостями впливу відносно синтезу NO володіє ряд цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-6, ФНП- α [106, 107]. Ще на ранніх етапах атерогенезу ці фактори викликають порушення фізіологічних функцій ендотеліального покриття, пригнічують його захисні механізми та біодоступність оксиду азоту.

Значимість аутоімунного запалення в розвитку ендотеліальної дисфункції з подальшим атеросклеротичним враженням судини підтверджено результатами експериментального дослідження, проведеного на мишах з генетичним дефіцитом Fc рецепторів, яких утримували протягом 10 днів на високоліпідній дієті. Як в контрольній, так і в досліджуваній групах відмічено однакове підвищення рівню ХС крові, проте зростання вмісту супероксидрадикалу, а також порушення ендотеліальної вазодилатації

спостерігалось лише у контрольних мишей з наявністю Fc рецепторів [108], що свідчить за беззаперечну роль імунної запальної відповіді та продуктів оксидації в розвитку ендотеліальної дисфункції судин.

В основному медикаментозне лікування ОА базується на застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які широко застосовуються у таких хворих для зняття больового та запального синдрому, а також володіють рядом беззаперечних переваг: фінансовою доступністю, доведеною ефективністю та швидким клінічним покращенням. Проте відомими є негативний вплив препаратів цієї групи на перебіг кардіоваскулярної патології у хворих з поєднанням цих захворювань [109]. В першу чергу це пов'язано зі здатністю НПЗП пригнічувати фільтрацію та посилювати реабсорбцію натрію в проксимальних канальцях в нирках з активацією ренін-ангіотензинової та симпатичної систем. Крім того, прийом НПЗП призводить до посилення вивільнення норадреналіну з нервових закінчень та збільшення чутливості судинної стінки до дії вазоконстрикторів. Вищеописані ефекти цих препаратів приводять до затримки рідини в організмі, посиленню пошкоджуючого впливу на органи серцево-судинної системи, погіршення перебігу артеріальної гіпертензії.

Нині для медикаментозної корекції МС застосовують посимптомне лікування найбільш виражених його компонентів. Зокрема, в якості ліпідкоригуючих засобів використовують статини - конкурентні інгібітори ГМГ-КоА-редуктази [110, 111]. Існують дані про вплив статинів на покращення передачі інсулінового сигналу, що може пояснюватись виявленою у них протизапальною дією із зниження рівня СРП, ФНП- α , ІЛ-6. З іншого боку, в дослідженні JUPITER та в ряді інших досліджень було виявлено, що застосування статинів для первинної профілактики кардіоваскулярної патології асоціювалось із зростанням кількості випадків вперше виявленого ЦД [112,113]. Іншим побічним небажаним явищем застосування цієї групи препаратів є міопатія, що особливо важливо для хворих на ОА. Хворі цієї

категорії характеризуються ураженням хряща, субхондральної кістки, прилеглих м'язів, що створює умови для підвищеного ризику розвитку міопатії [114, 115, 116].

Серед компонентів МС, які потребують медикаментозної корекції більшість клініцистів виділяє артеріальну гіпертензію. Найбільш широко застосовуваними в такій ситуації препаратами є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів до ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Вищеперераховані групи препаратів в ряді досліджень окрім прямого антигіпертензивного ефекту продемонстрували свій благоприємний метаболічний профіль, що робить їх ефективними для застосування у цієї категорії хворих. [117, 118, 119].

Варто зазначити, що вищеперераховані групи препаратів, які застосовуються в лікуванні МС, в тій чи іншій мірі володіють протизапальними властивостями, що і обумовлює окрім основного ефекту їх позитивний вплив ефект на інші компоненти синдрому [111, 117, 128]. Проте, вираженість їх впливу на запальний компонент в процесі їх застосування не є достатньою для повної корекції патологічного процесу.

Таким чином, посимптомне лікування хворих з поєднанням МС та ОА передбачає застосування засобів впливу на суглоби і хрящ, гіполіпідемічних, антигіпертензивних препаратів, а в деяких випадках і гіпоглікемічних. Прийом великої кількості медикаментів одним хворим зумовлює явище поліпрагмазії та знижує прихильність до лікування. Тож постає питання пошуку засобів лікування коморбідної патології, які враховують етіологічні та патогенетичні аспекти розвитку хвороби та чинять терапевтичний вплив на комплекс порушень в цілому. За таких умов пригнічення активності системного запального процесу, яке супроводжує хронічні враження опорно-рухового апарату та є невід'ємною складовою патогенезу МС, може більш мати комплексний лікувальний ефект у таких хворих.

Можливість попередження розвитку та прогресування МС шляхом зниження вираженості системного запалення та оксидативного стресу уже вивчалось в ряді досліджень. В одному з них, проведеному на мишах з генетичним ожирінням, було встановлено, що застосування потужного антиоксиданта пентоксифіліну супроводжувалось зниженням рівня ФНП- α та інгібітору активатору плазміногену-1 в поєднанні зі зростанням чутливості тканин до інсуліну [119]. В іншому експерименті на мишах з моделлю дієтоіндукованого МС застосування антиоксидантного препарату кверцетину приводило до значного відновлення системних метаболічних процесів та функції печінки [120]. Проте в клінічних умовах ефективність антиоксидантної терапії при МС залишається остаточно не доведеною. Зокрема в дослідженні з застосуванням токоферолу, було отримано лише 11% зниження інтенсивності пероксидації ліпідів за період шестимісячного курсу лікування без істотного впливу на знижену чутливість до інсуліну [121]. Відсутність значимих результатів в уже проведених дослідженнях більшість дослідників пов'язують з недостатнім пригніченням вільнорадикального окислення дією існуючих в теперішній час антиоксидантів, а також з недостатньо тривалим курсом лікування.

В практиці лікування захворювань опорно-рухового апарату запального походження широкого використання набувають препарати системної ензимної терапії (СЕТ). Завдяки вираженим протизапальним, антиоксидантним та імуномодуючим властивостям їх ефективно застосовують в комбінованих схемах лікування ОА, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артрити (РА), подагри. Крім того, згідно даних провідних вітчизняних вчених препарати СЕТ продемонстрували свій терапевтичний вплив в комбінованому лікуванні ІХС та в корекції порушень ліпідного спектру крові, що може лягти в основу антиатерогенної дії препаратів СЕТ.

Відомо, що в основі терапевтичного ефекту СЕТ лежить протеолітична дія ферментів, та їх здатність зв'язувати і інактивувати прозапальні білкові

медіатори типу цитокінів, сприяти їх фагоцитозу в печінці та селезінці, елімінації з крові. Подібний механізм дії препарату СЕТ встановлений відносно імунних комплексів. Встановлено пригнічуючу дію препарату СЕТ на продукцію прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), адгезивних молекул (PECAM, ICAM-1 і ін.), утворення циркулюючих та зв'язаних з тканинами імунних комплексів [123]. Протизапальний ефект СЕТ проявляється зменшенням вмісту в крові медіаторів запалення [123, 124] та молекул адгезії [125], зменшенням набряку [127], що дозволяє розглядати ці ефекти, як можливості для впливу на розвиток системного запалення та попередження атерогенезу.

Протизапальна дія та фібринолітична активність СЕТ обумовлює його здатність нормалізувати мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, її ліпопротеїновий спектр, попереджувати модифікацію ЛП [26, 27, 28]. Ще одним терапевтичним ефектом препаратів цієї групи є оптимізація циркуляції крові внаслідок внутрішньосудинного розщеплення згустків та тромбоцитарних агрегатів. Збереження чутливості до інсуліну в результаті застосування СЕТ в умовах системного запалення також в значній мірі визначається його протеолітичною активністю. Відомо, що одно з причин розвитку ІР при системному запаленні є зростання протеазної активності крові, зокрема матриксної металопротеїнази-9 в стінці мікросудин, тучних клітинах і лейкоцитах. В результаті руйнуються рецептори до інсуліну та зменшується їх щільність на клітинних мембранах. Розвиток ІР в умовах запального процесу підтверджений в експериментальному дослідженні на спонтанно-гіпертензивних щурах у яких блокада матриксної металопротеїнази-9 попереджала зменшення експресії рецепторів до інсуліну, нормалізувала вміст глюкози та глікозильованого гемоглобіну в плазмі крові та поєднувалась зі зменшенням АТ і зниженням активності вільнорадикальних реакцій [127].

Таким чином, застосування протизапальної терапії для попередження розвитку прогресування МС у хворих з високою активністю системного запалення може стати новим дієвим напрямком лікування. В цьому контексті уже ведуться наукові дослідження, проте, в теперішній час даних про ефективність та безпечність застосування протизапальних та антиоксидантних препаратів залишається в недостатній кількості. Брак об'єктивних даних щодо патогенетично-обгрунтованого підходу в корекції порушень притаманних МС обумовлює подальші пошуки в цьому напрямку для досягнення оптимального способу лікування.

Матеріали, які увійшли в огляд літератури висвітлено в публікаціях:

1. 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).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Робота базується на результатах обстеження лабораторних кролів в умовах штучно створеної експериментальної моделі синдрому ІР, а також на обстеженні 109 хворих з МС

2.1 Матеріали дослідження

2.1.1 Опис експериментальної моделі компонентів метаболічного синдрому.

Експериментальну модель синдрому інсулінорезистентності створено шляхом проведення хронічного експерименту на 50 дорослих кролях породи «шиншила» масою 3,0-3,5 кг. Протягом 8 тижнів кролі утримувались на збагаченій ліпідами дієті, для чого до стандартної дієти додавали сухі молочні вершки з розрахунку 0,75 г/кг маси.

Серед досліджуваних тварин 30 кролів становили групу контролю, 10 кролів отримували препарат СЕТ з першого дня перебування на високоліпідній дієті, 10 інших – з початку п'ятого тижня з моменту переведення на збагачену ліпідами дієту. Препарат СЕТ застосовувався з розрахунку 1 таблетка на 6 кг маси на добу.

Всім тваринам на початку дослідження, через 2, 4, 6, 8 тижнів здійснювали забір крові з крайової вени вуха та визначали в ній показники активності запального процесу, інтенсивності вільнорадикальних процесів, показники ліпідного і вуглеводного обмінів, атерогенності плазми крові.

Всі експерименти виконувалися з дотриманням вимог Страсбурзької Конвенції щодо використання хребетних тварин в експерименті.

2.1.2 Загальна характеристика хворих.

Обстежено та проліковано 109 хворих з МС в поєднанні з ОА репрезентативних за віком. Досліджувані хворі були відібрані з бази даних поліклініки ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеско». Після

вивчення їх медичної документації, пацієнтів було запрошено на візит та в якості додаткового лікування їхньої хвороби, їм було запропоновано прийняти участь в дослідженні.

Для участі в дослідженні пацієнти відбирались відповідно до критеріїв включення, згідно протоколу затвердженого Комітетом з етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (протокол засідання КЕ №3 від 05.03.2012). Усі пацієнти були повністю проінформовані про переваги та ризики відносно їх участі в дослідженні та власноруч підписали інформовану згоду.

Критерії включення в дослідження:

1) установлений МС відповідно до консенсусу з діагностики МС 2009 року (A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity) для європейської популяції при наявності, щонайменше трьох з п'яти компонентів серед яких: ОТ понад 80 см у жінок та понад 94 см у чоловіків, рівень ТГ більше або дорівнює 1,7 ммоль/л, систолічний артеріальний тиск більше 130 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск більше 85 мм рт. ст., рівень ХС ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л у жінок та менше 1,0 ммоль/л у чоловіків, гіперглікемія натще – рівень глюкози понад 5,6 ммоль/л [46].

2) чоловіки та жінки, віком 38-55 років з МС та установленим діагнозом ОА одного або обох колінних суглобів, рентген-стадії 0-I-II, з симптомним перебігом.

3) підписання пацієнтом інформованої згоди.

Трьохкомпонентний МС було встановлено у 53% та 56,9% в 1-шій та 2-гій групах відповідно, тоді як 4 компоненти МС спостерігались у 47,0% та 43,1% в 1-шій та 2-гій групах відповідно (Табл.2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за кількістю компонентів МС (згідно критеріїв консенсусу з діагностики МС 2009 року).

Кількість компонентів МС		1-ша група (n=51)		2-га група (n=58)	
		ІА	ІВ	ІІА	ІІВ
3	Абс.ч.	23	4	27	6
	%	45,1	7,8	46,6	10,3
4	Абс.ч.	14	10	16	9
	%	27,4	19,6	27,6	15,5

Примітки: n=кількість хворих.

Переважну частину складали особи віком від 38 до 55 років. (Табл.2.2)

Таблиця 2.2

Розподіл досліджуваних за віком.

Вік, роки		Хворі з МС в поєднанні з ОА							
		ІА група (n=37)		ІВ група (n=14)		ІІА група (n=43)		ІІВ група (n=15)	
		Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
До 40	Абс.ч.	0	1	0	0	1	0	0	0
	%	0	2,7	0	0	2,3	0	0	0
41-50	Абс.ч.	7	12	2	0	10	11	1	0
	%	18,9	32,4	14,3	0	23,3	25,6	6,7	0
51-55	Абс.ч.	8	9	5	7	9	12	6	8
	%	21,6	24,3	35,7	50	20,9	27,9	40	53,3
Всього	Абс.ч.	15	22	7	7	20	23	7	8
	%	40,5	59,4	50	50	46,5	53,5	46,7	53,3

Примітки: n=кількість хворих.

У всіх пацієнтів показник індексу маси тіла перевищував нормальне значення, основну частку в групах пацієнтів становили особи з ожирінням 1 ступеню (Табл.2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів за індексом маси тіла.

Ступінь ожиріння		1-ша група (n=51)		2-га група (n=58)	
		I А	I В	II А	II В
Надлишкова маса тіла	Абс.ч.	6	4	11	5
	%	11,5	7,7	19	8,6
1	Абс.ч.	30	10	31	9
	%	58,8	19,6	53,4	15,5
2	Абс.ч.	1		1	1
	%	2		1,7	1,7

Примітки: n=кількість хворих.

На момент включення в дослідження у хворих було встановлено діагноз ОА одного, або обох колінних суглобів, згідно клінічних критеріїв для колінних суглобів Американського Коледжу Ревматології (ACR) (Таб.2.4) [129].

У досліджуваних хворих було встановлено 0, I, II рентгенологічну стадію ОА, визначення якої проводилось за Kellgren-Lawrence, де: 0 стадія – відсутні зміни, характерні для ОА, I-ша стадія – сумнівні зміни (сумнівне звуження суглобової щілини та можливі крайові остеофіти), II-га стадія – мінімальні прояви (визначені остеофіти та можливе звуження суглобової щілини), 3-тя стадія – помірні прояви (множинні остеофіти, визначене звуження суглобової щілини, ознаки склерозу, можлива деформація країв кістки), 4-та стадія – виражені зміни (великі остеофіти, виражене звуження суглобової щілини, виражений склероз, визначена деформація країв кістки). У більшості хворих було проведено ультразвукове обстеження колінних

суглобів для виявлення нерівності контуру суглобової поверхні кістки на дорентгенологічному етапі, а також діагностики синовііту та оцінки його вираженості, згідно результатів якого у 47% хворих було встановлено наявність субклінічного синовііту

Таблиця 2.4

Діагностичні критерії ОА для колінного суглоба (Altman R. et al., 1991).

Клінічні критерії	Клінічні, лабораторні і рентгенологічні критерії
1. Біль і	1. Біль і
2а. Крепітація	2. Остеофіти, або
2б. Ранкова скутість <30 хв	3а. СР, характерна для ОА (або вік >40 років)
2в. Вік >38 років, або	3б. Ранкова скутість <30 хв
3а. Крепітація	3в. Крепітація
3б. Ранкова скутість <30 хв	
3в. Кісткові розростання, або	
4а. Відсутність крепітації	
4б. Кісткові розростання	

Перебіг гонартрозу у досліджуваних хворих був оцінений, як «легкий» за результатами визначення альгофункціонального індексу М. Lequesne, середній рівень якого становив $3,13 \pm 0,89$ балів [129].

Вираженість больового синдрому та порушення функції колінних суглобів проводилось за допомогою анкетування на основі його оцінки за Візуальною аналоговою шкалою (середнє значення $26,3 \pm 3,1$ мм) та усіх шкал індексу WOMAC (середнє значення оцінки болю – $134,2 \pm 10,4$ мм, скутості – $37,5 \pm 4,1$ мм, функції – $470,6 \pm 39,9$ мм, глобальної – $610,5 \pm 58,7$ мм). У досліджуваних хворих був встановлений симптомний перебіг ОА. Середня тривалість захворювання на ОА становила $12,7 \pm 1,1$ місяців.

З врахуванням поставленої мети дисертаційної роботи всі відібрані для участі в дослідженні пацієнти були обстежені на предмет **виключення у них наступних захворювань** та станів: клінічних форм ішемічної хвороби серця; клінічної форми цукрового діабету (рівень глікозильованого гемоглобіну більше 6,7 %, рівень глюкози натще більше 7,0 ммоль/л, або більше 11,0 ммоль/л при випадковому виявленні протягом дня); артеріальної гіпертензії, що потребує постійного медикаментозного контролю артеріального тиску (II та III ступеню); симптоматичних артеріальних гіпертензій; наявності гіпертонічної ретинопатії та/або енцефалопатії, цереброваскулярних ішемічних подій в анамнезі; ожиріння III ступеню з індексом маси тіла більше 40,0 кг/м²; клінічних порушень ритму серця, що потребують медикаментозної корекції; серцевої недостатності; некомпенсованих та гострих станів, що здатні вплинути на хід дослідження та безпеку пацієнта; інших хвороб, що асоціюються з гострим або хронічним запальним синдромом; регулярного прийому протизапальних препаратів на момент та протягом трьох місяців до дослідження; вроджених та набутих порушень згортання крові; клінічно-значимих набутих чи вроджених вад серця; захворювань кишково-шлункового тракту з синдромом мальадсорбції; онкологічних захворювань на момент дослідження та протягом 5 років до його початку; імунних порушень у пацієнта, в тому числі ВІЛ; прийому імуномодуляторів протягом попередніх 3 місяців і на момент проведення дослідження; вагітності та лактації.

Згідно протоколу дослідження пацієнти були розділені на 2 групи:

1-ша група – 51 хворий, яким застосовувався препарат системної ензимотерапії (СЕТ), базове лікування гонартрозу та немедикаментозне лікування - 29 жінок (середній вік – $44,2 \pm 3,6$ років) та 22 чоловіків (середній вік – $46,1 \pm 2,8$ років).

2-га група – 58 хворих, яким застосовувалось базове лікування гонартрозу та методи немедикаментозного лікування – 31 жінок (середній вік – $48,7 \pm 3,9$ років) та 27 чоловіка (середній вік – $46,7 \pm 4,2$ років).

З метою вибору тактики первинної профілактики серцево-судинних хвороб досліджуваним хворим проводилось визначення абсолютного кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE. Згідно результатів оцінки ризику досліджувані хворі в обох групах були розподілені в підгрупи А та В. До підгрупи ІА (n=37) та ІІА (n=14) було віднесено хворих з абсолютним кардіоваскулярним ризиком <5%, тоді як в підгрупі ІВ (n=43) та ІІВ (n=15) потрапили особи зі значенням ризику, що перевищує 5%. Відповідно до методичних рекомендацій асоціації кардіологів України «Дисліпідемії: діагностика, лікування та профілактика» 2011р. хворим в підгрупах ІВ та ІІВ до вищеприписаного лікування додавались ліпідзнижуючий препарат – симвастатин (Вабадин) в стандартному дозуванні 20 мг/добу (Табл.2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл пацієнтів за отримуваним лікуванням.

Лікування	1-ша група (СЕТ+стандартне лікування гонартрозу)		2-га група (стандартне лікування гонартрозу)	
	ІА	ІВ	ІІА	ІІВ
	SCORE <5%	SCORE ≥5%	SCORE <5%	SCORE ≥5%
Немедикаментозне лікування	+	+	+	+
СЕТ	+	+	-	-
Симптоматичний прийом ацетамінафену	+	+	+	+
Статин	-	+	-	+

В групі хворих, у яких спостерігалась дисліпідемія та проводилась немедикаментозна її корекція (дієта, зниження маси тіла, розширення режиму аеробних фізичних навантажень) без застосування гіполіпідемічних

препаратів, при нефективності вищеописаних заходів в зниженні рівню ХС ЛПНЩ протягом 6 місяців спостереження для первинної профілактики у них серцево-судинної патології (згідно методичних рекомендацій з діагностики і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, пре діабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів 2009 року) після закінчення дослідження було рекомендовано прийом ліпідзнижуючого лікування (статинів).

Досліджуваним хворим проводилось базове лікування гонартрозу в вигляді немедикаментозного лікування (модифікації способу життя, зниження маси тіла, використання ортопедичного взуття, розширення режиму аеробних фізичних навантажень та лікувальна фізкультура, дотримання суворої гіпокалорійної гіпоглікемічної та гіполіпідемічної дієти), місцевого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (пластирі, гелі, мазі), хондропротекторів, а також симптоматичного прийому ацетамінафену в дозі до 400 мг на добу для купірування больового синдрому.

Призначені схеми лікування остеоартрозу відповідають наказу МОЗ України №676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» від 12.10.2006р. та погоджені на засіданні Комітету з етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (протокол засідання КЕ №3 від 05.03.2012).

Препарат СЕТ - поліферментний препарат згідно АТС-класифікації М09А В52 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 («Вобензим», MucosPharma, Німеччина). Препарат призначався в стандартному терапевтичному дозуванні – 5 драже 3рази на день, після прийому їжі протягом 6 місяців.

В процесі дослідження у осіб, яким застосовувався препарат СЕТ у 12% хворих спостерігалась побічна дія, в вигляді діареї, з приводу чого ці особи виключались з дослідження та результати їх обстеження в подальшому не використовувались.

Усі пацієнти були обстежені повторно, через 3 та 6 місяців від початку дослідження. Обстеження проводилось на базі відділення некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеско» НАМН України в період з 2011р. по 2014р.

Групу співставлення склали 21 відносно здорових осіб – 13 чоловіків та 8 жінок. Середній вік в усіх досліджуваних групах достовірно не відрізнявся та склав в першій групі $45,8 \pm 5,2$ роки, в другій - $47,6 \pm 6,1$ роки, в контрольній групі $45,6 \pm 4,2$ роки.

В дослідженні використовувались 2 групи контролю: перша група контролю - 16 осіб з МС без ознак ОА; друга група контролю – 14 осіб з ОА без установленого МС.

Групи співставлення та контролю обстежувались однократно на первинному етапі дослідження, для виявлення відмінностей в групі поєднання МС та ОА в порівнянні з групами моно патології, а також здоровими особами.

Динаміка ОА у хворих в контрольній та досліджуваних групах та ефективність застосованого лікування на його перебіг оцінювались групою дослідників ревматологів та не використовувався в рамках даного дослідження.

2.2 Методи дослідження.

Методи обстеження включали оцінку скарг пацієнтів, збір анамнезу захворювання та життя, клінічний огляд.

Лабораторне обстеження включало в себе визначення показників запального статусу за вмістом СРП, малонового діальдегіду в моноцитах (МДА МЦ), малонового діальдегіду в сироватці крові (МДА сир.), активності

ренін-ангіотензинової системи за активністю ангіотензин-перетворюючого ферменту (акт. АПФ), а також активністю антиоксидантних механізмів плазми крові за активністю каталази. Крім того у досліджуваних хворих проводили визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в плазмі крові та їх розподіл на крупні, середні та дрібні фракції. Оцінювали показники ліпідного обміну за рівнем загального ХС, ТГ, вмістом ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ЛПВЩ, а також рівнем аполіпопротеїнів апо А-1 та апо В. Вуглеводний обмін оцінювався за концентрацією глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Про вираженість атерогенної модифікації ліпопротеїнів судили за вмістом ХС та ТГ в мишачих макрофагах (ХС ММ та ТГ ММ), а їх імуногенні властивості оцінювали за вмістом ХС та ТГ в ЦІК (ХС ЦІК та ТГ ЦІК). Інструментальне обстеження полягало в ультразвуковому дослідженні діаметру плечової та загальних сонних артерій, визначенні швидкісних характеристик кровотоку в них. Для оцінки функції ендотелію проводили пробу з реактивною гіперемією в плечовій артерії. Крім того у досліджених хворих визначали кісточно-плечовий індекс, показник якого характеризує кровотік в артеріях нижніх кінцівок.

2.2.1 Загальноклінічні методи.

Детально вивчали скарги пацієнтів, анамнез з метою уточнення тривалості захворювання та давності останнього загострення суглобового синдрому. Приділяли увагу отримуваному протягом останніх 3 місяців лікуванню, з метою виключення протизапальної терапії та препаратів, що впливають на метаболічний статус.

Фізикальне обстеження Проводили вимірювання зросту, зважування, вимірювання об'єму талії (ОТ) та стегон (ОС) та їх співвідношення. Вимірювання ОТ та ОС проводилось за допомогою сантиметрової стрічки. ОТ вимірювалась горизонтально навколо живота на рівні пупка (у см). ОС проводилось горизонтально навколо найбільш випуклих ділянок стегон (у см).

Усім досліджуваним розраховували індекс маси тіла за формулою Кетле.

$I = m/h^2$; де m – маса тіла в кілограмах; h – ріст в метрах.

Наявність надмірної маси тіла та ожиріння визначали відповідно до критеріїв ВООЗ, 1997 р. Нормальною маса тіла вважалася, якщо показник ІМТ перебував у межах від 18,5 до 24,9 кг/м², надлишковою – при ІМТ від 25 до 29,9 кг/м², ожиріння діагностувалося при ІМТ більше 30,0 кг/м². Ожиріння І ступеня характеризувалося показником ІМТ від 30 до 34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – ІМТ від 35 до 39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ понад 40,0 кг/м² [130].

Оцінка стадії, важкості перебігу гонартрозу Оцінка больового синдрому в суглобах проводилась шляхом оцінки індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) за допомогою анкети для самостійної оцінки пацієнтом ступеню болю у спокої та при ходьбі – 5 запитань), скутості (тривалість та вираженість – 2 запитання), функціональної недостатності в повсякденній діяльності (17 запитань). Оцінка проводилась з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ). Метод суб'єктивної оцінки болю за шкалою ВАШ полягає в тому, що пацієнта просять відзначити на неградуєваній лінійці довжиною 100 мм точку, яка відповідає ступеню вираженості болю. Ліва межа лінії відповідала визначенню «болю немає» або «скутості немає», права – «нестерпний біль, виражений больовий синдром» «максимальна скутість». На звороті лінійки нанесені сантиметрові поділки, за якими ми відмічали отримане значення і заносили в анкету дослідження. Один бал на шкалі відповідає 1 мм на візуальній аналоговій шкалі. [131,132].

2.2.2 Лабораторні методи.

У хворих проводили визначення показників, які характеризують стан метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів (рівень загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, апо А1, апо В в крові), а також глюкози (рівень глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну в крові), інтенсивність системного запалення (за вмістом СРП, малонового діальдегіду (МДА) в моноцитах (МЦ), концентрацію циркулюючих імунних комплексів),

вираженість оксидативного стресу (за рівнем МДА в сироватці крові), активність ренін-ангіотензинової системи (за активністю ангіотензин перетворюючого ферменту) та атерогенності плазми крові (за рівнем ХС та ТГ в мишачих макрофагах, що характеризувало концентрацію модифікованих ліпопротеїнів в крові а також їх імуногенний потенціал за вмістом ХС та ММ в циркулюючих імунних комплексах). Обстеження проводилось вранці натще. Для його проведення здійснювався забір венозної крові з ліктевої вени в кількості 10 мл в силіконізовані скляні пробірки. В якості антикоагулянта в пробірки додавався розчин гепарину (100 МО/мл). Кров центрифугували при 5000 об/хв протягом 20 хвилин з подальшим відбором плазми та її стерилізації методом фільтрації (діаметр пор 0,22 мкм).

Визначення інтенсивності системного запального процесу Вміст СРП визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-330 (“BioSystems”, Іспанія) за допомогою стандартних наборів фірми “BioSystems” (Іспанія) із застосовуванням імунотурбіметричного методу. В основі методу лежить здатність СРП утворювати імунний комплекс із специфічною антисироваткою, в результаті чого зростає оптична щільність розчину. Збільшення абсорбції після додавання анти сироватки при довжині хвилі 340 нм було пропорційним концентрації СРП.

Активність моноцитів визначали за змінами вмісту внутрішньоклітинного МДА, який є кінцевим продуктом перекисного окислення ВЖК в складі фосфоліпідів клітинних мембран.

Отримували суспензію моноцитів за методом H.Recalde [133]. МДА в моноцитах визначали за кількістю ТБК-активних продуктів в досліджуваних зразках[134]. Тіобарбітурова кислота (ТБК) в кислому середовищі при температурі 90-100⁰С володіє здатністю утворювати забарвлений комплекс внаслідок реакції з МДА, визначення його концентрації лежить в основі тіобарбітурового методу. Визначення кількості продуктів реакції проводили

за оптичною щільністю на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 532 нм в кюветі з товщиною оптичного шару 1 см.

Для проведення розрахунків використовували формулу:

$$C = \frac{D}{E},$$

де D – оптична густина біологічного матеріалу;

E – коефіцієнт екстинції ($1,56 \cdot 10^5 \text{ (M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$).

Проводили відношення кількості продуктів реакції в пробі до загальної кількості в пробі клітинного білка.

Активність АПФ у плазмі крові визначали експрес-методом з використанням в якості субстрату ФАПГГ („Sigma”, США), три(оксиметил)-амінометан, хлорид натрію, ЕДТА („Мерк”, Німеччина) [135].

Для визначення вмісту ЦК в плазмі крові використовували різні концентрації поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон та застосовували модифікований холодний метод [136]. Проводили визначення вмісту ХС та ТГ в ЦК [137].

Визначення інтенсивності оксидативного стресу Визначення інтенсивності вільнорадикальних процесів проводили з застосуванням хемілюмінесцентного методу, що давало змогу встановити наявність в плазмі продуктів перекисного окислення ліпідів [138, 139]. Для визначення концентрації МДА в плазмі застосовували тіобарбітуровий метод, за визначенням кількості ТБК – активних продуктів у досліджуваних зразках [140]. Кількість продуктів реакції визначали за оптичною щільністю на спектрофотометрі СФ – 46 при довжині хвилі 532 нм. Розрахунок концентрації МДА в плазмі проводили за вищенаведеною формулою.

Крім того оцінювали антиоксидантні властивості плазми, шляхом визначення активності в ній каталази. Застосовували метод, що заснований на визначенні кількості стійкого забарвленого комплексу, утвореного перекисом водню та солями молібдену [141]. На спектрофотометрі СФ-46 при довжині

хвилі 410 нм вимірювали інтенсивність утвореного забарвлення в порівнянні з контрольною пробою, в яку замість перекису водню вносили 2 мл дистильованої води. Розрахунок активності каталази плазми крові здійснювали за формулою:

$$E = (A_1 - A_2) \cdot V \text{ (мккат/л)},$$

де E – активність каталази (мккат/л),

A_1 та A_2 – екстинкція холостої та досліджуваної проб відповідно,

V – коефіцієнт молярної екстинкції перекису водню ($22,2 \cdot 10^3$ мккат/л).

Визначення показників ліпідного обміну Для визначення концентрації ХС в плазмі застосовували естеразно-оксидазний метод на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Cormayplus” (Польща) із використанням стандартних наборів фірми “BioSystems” (Іспанія). Вміст ТГ в плазмі визначали ліпазо-гліцерол-кіназним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Cormayplus” (Польща) за допомогою стандартних наборів фірми “BioSystems” (Іспанія). Рівень ХС ЛПВЩ в плазмі крові визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Cormayplus” (Польща) з використанням набору Біо – ЛА – Тест фірми “PLIVA – Lachema a.s.” (Чехія). Рівень ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою:

$$C = \frac{TГ}{2,2},$$

де C – концентрація ХС ЛПДНЩ;

ТГ – вміст ТГ в плазмі крові.

Вміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Фрідмана:

$$ХС \text{ ЛПНЩ} = ХС - (ХС \text{ ЛПВЩ} + ХС \text{ ЛПДНЩ})$$

Визначення показників обміну глюкози Обстеження хворих та експериментальних тварин проводився натще. Для визначення концентрації глюкози користувалися глюкозо-оксидазним методом на напівавтоматичному

біохімічному аналізаторі “Cormayplus” (Польща) з використанням стандартних наборів фірми “Cormay” (Польща).

Для визначення вмісту HbA_{1c} використовували стандартні набори фірми “PLIVA – Lachema a.s.” (Чехія). В основі методу визначення концентрації HbA_{1c} в плазмі крові лежить здатність 1-дезоксигемоглобіну (HbA_{1c}) утворювати стабільну форму HbA_{1c} , дегідратуватись фосфорною кислотою з утворенням кольорового комплексу. Інтенсивність забарвлення кольорового комплексу вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 443 нм.

Визначення чутливості тканин до інсуліну в дослідних тварин проводили підшкірний інсуліновий тест (ПІТ)[142]. Інсулін вводили підшкірно (актрапід НМ, “НовоНордиск”, Данія) в кількості 0,2 ОД на 1 кг маси кроля з подальшими заборами крові через 30, 60 та 120 хвилин після ін’єкції та визначенням рівня глюкози.

Про чутливість гепатоцитів до інсуліну визначали зміни вмісту ТГ в крові у вихідному стані, через 60 та 120 хвилин після підшкірного введення інсуліну [144].

Атерогенність плазми Визначення рівня атерогенності плазми а також наявності в ній модифікованих ЛПП проводили методом біотестування з використанням культури мишачих перитонеальних макрофагів (ММ), після чого оцінювали зміни вмісту в них ХС та ТГ. За вмістом ХС та ТГ в ММ після інкубації з досліджуваною плазмою визначали наявність в ній відповідно атерогенно модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

ММ отримували шляхом промивання розчином Хенкса перитонеальної порожнини попередньо наркотизованих розчином ефіру, нестимульованих тварин. Для підвищення концентрації клітин, отриману завись центрифугували при 1000 об/хв протягом 15 хвилин при температурі 40С. Осад промивали в поживному середовищі № 199. Кількість клітин у розчині підраховували за допомогою лічильника часток “Picoscale”. Культивування

отриманих клітини проводили в середовищі № 199, з додаванням 10% досліджуваної плазми та 2 мкл/мл гентаміцину. Та повторно через добу У чашки Петрі (40×10 мм) вносили по 2 мл клітинної суспензії та інкубували протягом 2-х годин у термостаті. Після 2 годин інкубації проводили промивання чашок середовищем № 199 для видалення клітин, які не прикріпилися. Після інкубації макрофаги тричі відмивали розчином Хенкса.

Руйнування мембран ММ проводили за допомогою додавання у чашки 20 мкл гемолайзеру. ХС та ТГ визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Cormay plus” (Польща) із використанням наборів фірми “BioSystems” (Spain). Проводили відношення отриманого значення до вмісту в пробі клітинного білка.

2.2.3 Інструментальні методи.

Вимірювання офісного артеріального тиску в положенні сидячипроводилось механічним сфігмоманометром згідно стандартного протоколу за методом Короткова, після 5 хвилин відпочинку, трикратно з інтервалом в 2 хвилини.

Рентгенологічне обстеження колінних суглобів З метою визначення рентгенологічної стадії ОА усім хворим на остеоароз проводили рентгенологічне дослідження суглобів в стандартних прямій та боковій проекціях на рентгенівській установці EDR 750У № 30238.

Рентгенологічну стадію ураження суглобів визначали за допомогою класифікації, запропонованої Kellgren J. H., Lawrence J. S. (1958):

0 стадія – відсутність будь-яких рентгенологічних ознак;

I стадія – кистевидна перебудова кісткової структури, лінійний остеосклероз в субхондральних відділах, поява дрібних крайових остеофітів;

II стадія – симптоми I стадії та більш виражений остеосклероз, звуження суглобової щілини;

III стадія – виражений субхондральний остеосклероз, великі кісткові остеопіти, значне звуження суглобової щілини;

IV стадія – грубі масивні остеопіти, суглобова щілина майже не візулізується, епіфізи кісток, що утворюють суглоб деформовані та різко ущільнені.

Ультразвукове обстеження периферичних судин та їх функціонального стану Доплерівське обстеження периферичних судин проводили на апараті Imagic-5000 (Kontron Medical, Франція), з допомогою лінійного датчика 7 МГц в триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот).

Обстеження проводились в положенні лежачи, після 15 хвилин перебування в спокої, в напівзатемненому приміщенні. В день обстеження виключався прийом жирної їжі, вживання кави, чаю, алкоголю та тютюнопаління.

Дослідження брахіоцефальних судин проводили за стандартною методикою [144]. Оцінювали структурно-функціональний стан екстракраніального відділу загальної сонної артерії (ЗСА) за результатами вимірювання діаметру судини, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps}), кінцевої діастолічної швидкості (V_{ed}).

Вимірювання товщини КІМ проводили згідно консенсусу американського товариства ехокардіографії (Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness, 2008) року [145]. Вимірювання проводили трикратно по задній стінці ЗСА на 1,0 см проксимальніше її біфуркації, значення КІМ визначали як середнє трьох вимірювань. За товщину КІМ приймали відстань між внутрішньою (по відношенню до просвіту судини) поверхнею інтими та зовнішньою (по відношенню до адвентиції) поверхнею медії. За нормальне

вважали значення менше 0,9 мм. Звертали увагу на вираженість диференціації КІМ на шари, їх однорідність, наявність атеросклеротичних бляшок, їх розмір та структуру. Наявність атеросклеротичної бляшки визначали при потовщенні артеріальної стінки більше 1,3 мм, або в випадку перевищення на 0,5 мм чи 50 % товщини КІМ прилеглих ділянок, що відповідає рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії та ЄТК (Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007) [146].

Оцінка ендотелій-залежної вазодилатації Для оцінки ендотеліального механізму регуляції судинного тонуусу використовували пробу потік-залежної (ендотелійзалежної) вазодилатації. Пробу проводили на плечовій артерії на 2-5 см вище ліктевої впадидини з вимірюванням внутріпросвітнього діаметру артерії та швидкості кровотоку. Вимірювання проводили первино за 30 секунд до компресії артерії та повторно через 30с після п'ятихвилинної компресії плеча манжеткою сфігмоманометра. Компресію плеча використовували відповідно методиці D.Celermajer: з використанням тиску всередньому 250 mmHg, або такого, що перевищував показник систолічного АТ не менш ніж на 40-50mmHg [147], до припинення кровотоку в досліджуваній артерії. Реакцію ендотелію плечової артерії оцінювали, як відношення різниці між діаметром в спокої та під час гіперемії, до діаметру в спокої (%).

$$\text{ЕЗВД} = d\text{ПА}2/d\text{ПА}1 \times 100 \%, (\%),$$

де ЕЗВД – показник ендотелійзалежної вазодилатації,

dПА1 – середній діаметр плечової артерії в спокої,

dПА2 – середній діаметр плечової артерії після накладання манжети.

Збільшення просвіту плечової артерії менш ніж на 10% після компресії вважали проявами ендотеліальної дисфункції [149, 149, 150, 151].

Ступінь дилатації артерії напряду залежить від напруження зсуву на ендотелії. До його виникнення призводить зміна швидкості току крові в місці дослідження внаслідок декомпресії. Формування гемодинамічного удару відбувається внаслідок впливу багатьох факторів, основними з яких є стан

дистального русла (активація метаболічного та біогенного механізмів регуляції), рівень серцевого викиду, показник системного артеріального тиску, в'язкість крові. Тому при збереженні ендотеліальної функції ступінь дилатації артерії при реактивній гіперемії може бути різним [152]. Враховуючи складнощі в порівнянні результатів, коли в одних хворих значно зростала швидкість кровотоку та не спостерігалось достовірної зміни діаметру артерії, а у інших достовірно менше змінювався діаметр артерії при порівнюваних швидкостях, нами було застосовано уніфікований показник – коефіцієнт чутливості артерії до напруження зсуву на ендотелії, що характеризує її здатність до ендотелій-залежної дилатації.

Напруження зсуву вираховували за формулою:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

де: η – в'язкість крові (в середньому 0,05 Пз), V – максимальна швидкість кровотоку, D – діаметр артерії.

За цією формулою вичислили початкове напруження зсуву (τ_0) та при реактивній гіперемії (τ_1). Знаючи зміну стимулу – напруження зсуву, та відповідну йому зміну діаметру артерії можна вирахувати чутливість плечової артерії до напруження зсуву (K)

$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta \tau/\tau_0)$. Таким чином, отримано можливість оцінювати вираженість дилататорної реакції в залежності від сили гемодинамічного удару (в вигляді зміни швидкості потоку крові) у хворих з ОА та супутнім МС.

Кісточно-плечовий індекс Для оцінки функціонального стану кровотоку в артеріях нижніх кінцівок визначали кісточно-плечовий індекс (КПІ). Зниження індексу нижче 0,9 з чутливістю 79 % та специфічністю 96 % дозволяє виявити стеноз понад 50 % артерій нижніх кінцівок.

Визначення та оцінку КПІ проводили згідно рекомендацій ЄТК по діагностиці та лікуванню захворювань периферичних артерій (Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases, 2011) [153]. Перед проведенням обстеження пацієнти перебували 15 хв в стані спокою, в

положенні лежачи на спині. Для визначення КПІ за допомогою ультразвукового датчика знаходили плечову артерію, після чого накладали манжету сфігмоманометра на плече та нагнітали в ній повітря до тиску, що перевищує систолічний АТ. Тиск повітря в манжеті поступово стравлювали та в момент появи доплерівського сигналу кровотоку фіксували показник сфігмоманометра. Таким же чином проводили вимірювання систолічного АТ на протилежній руці. Після чого, манжету сфігмоманометра накладали на гомілку, знаходили УЗ-датчиком задню гомілкову артерію та нагнітали повітря в манжету до зникнення артеріального кровотоку. Поступово стравлюючи повітря з манжети, в момент появи в артерії кровотоку фіксували показник сфігмоманометра. Обстеження проводили на задніх та передніх гомілкових артеріях на обох ногах. Після визначення всіх показників розраховували за формулю КПІ для кожної ноги окремо.

$$\text{КПІ} = \text{АТ}_{\text{лн}} / \text{АТ}_{\text{р}} \text{ та } \text{КПІ} = \text{АТ}_{\text{пн}} / \text{АТ}_{\text{р}}$$

де: КПІ – кісточно-плечовий індекс, АТ_{лн} – найнижчий із зафіксованих показників артеріального тиску на лівій нозі, АТ_р – найвищий із зафіксованих на руках показників артеріального тиску, АТ_{пн} – найнижчий із зафіксованих показників артеріального тиску на правій нозі.

Статистичне опрацювання даних На основі отриманих даних була сформована база даних в системі Microsoft Excel. Статистичну обробку виконували з застосуванням Microsoft Excel та Statistica 6, шляхом обчислення середньої арифметичної величини – М та похибки середньої арифметичної – m. Перевірку нормального розподілення проводили за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Вірогідність відмінностей даних в групах визначали за допомогою коефіцієнта достовірності – Р, який розраховували на основі критерію Стюдента. Різницю показників вважали вірогідною при $P < 0,05$. Для виявлення ступеню кореляційних зв'язків між показниками використовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ІНТЕНСИВНІСТЮ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЗМІНАМИ МЕТАБОЛІЗМУ, АТЕРОГЕННИМИ ТА ІМУНОГЕННИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ЛІПОПРОТЕІНІВ КРОВІ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТОМ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ В МОДЕЛІ КОМПОНЕНТІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Дані, що представлені в даному розділі роботи, отримані в трьох серіях досліджень, в першій з яких (контрольній) визначені зміни показників системного запалення та оксидативного стресу, метаболізму ліпідів та вуглеводів, наявність та вираженість проатерогенних та імуногенних змін ЛП крові при відтворенні МС шляхом тривалого ліпідного навантаження. В другій серії визначалась ефективність застосування препарату СЕТ відносно розвитку та прогресування МС, підвищення проатерогенного потенціалу крові в режимі попередження, тобто з першого дня утримання кролів на жировій дієті. В третій серії досліджень цього фрагменту визначався характер терапевтичної дії препарату СЕТ в умовах лікування, тобто при його застосуванні з початку п'ятого тижня на фоні вже розвинутого МС.

3.1 Характеристика активності системного запалення, метаболізму вуглеводів та ліпідів, а також атерогенного потенціалу плазми крові у кролів, що знаходились на збагаченій ліпідами дієті протягом 8 тижнів.

Перебування кролів на збагаченій ліпідами дієті протягом 8 тижнів призводило до розвитку каскаду метаболічних реакцій, характерних для МС, що проявлялось активацією системного запалення та вільнорадикальних процесів зі зростанням вмісту в крові маркерів запалення та продуктів перекисного окислення ліпідів, вираженими порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, модифікацією ЛП крові зі зростанням їх проатерогенного потенціалу (Табл. 3.1.1).

Так, вже на першому етапі обстеження після переведу кролів на високоліпідну дієту відмічалось значне зростання вмісту в крові ВЖК, що розглядалось як тригер розвитку каскаду виникаючих реакцій. В кінці 2-го тижня від початку експерименту рівень ВЖК в крові підвищився більш ніж в 3 рази (від $0,11 \pm 0,01$ до $0,37 \pm 0,02$ ммоль/л, $P < 0,001$), і на подальших етапах спостерігалось його прогресивне зростання пропорційне тривалості дослідження: через 6 тижнів від був підвищений в 4 рази (до $0,44 \pm 0,03$ ммоль/л, $P < 0,001$), а максимуму досяг наприкінці дослідження з підвищенням його рівню більш ніж в 5 разів (до $0,56 \pm 0,03$ ммоль/л, $P < 0,001$).

Таблиця 3.1.1

Показники активності запалення кролів групи контролю на початку дослідження та до кінці 8-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті.

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
СРП мг/л	$M \pm m$	$1,75 \pm 0,11$	$6,93 \pm 0,52$	$13,60 \pm 0,74$	$25,02 \pm 1,25$	$32,03 \pm 2,22$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
МДАсир., мкмоль/л	$M \pm m$	$0,45 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,06$	$2,26 \pm 0,11$	$3,52 \pm 0,20$	$3,35 \pm 0,18$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Акт. Каталази, мккат/л	$M \pm m$	$9,47 \pm 0,50$	$7,48 \pm 0,32$	$6,25 \pm 0,39$	$4,92 \pm 0,28$	$4,74 \pm 0,26$
	P		$< 0,02$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,02$
Акт.АПФ ,мккат/л	$M \pm m$	$15,21 \pm 0,9$	$17,61 \pm 0,8$	$24,68 \pm 1,20$	$29,68 \pm 1,76$	$38,08 \pm 2,08$
	P		$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Розвиток гіперліпідемії супроводжувався зростанням активності системного запалення з підвищенням рівня в крові СРП - одного з найважливіших маркерів та медіаторів запалення. Вміст СРП в крові зріс в 4 рази вже в кінці 2-го тижня (від $1,75 \pm 0,11$ до $6,93 \pm 0,52$ мг/л, $P < 0,001$) і продовжив зростати протягом всіх етапів експерименту. Через 4 тижні рівень СРП перевищив вихідний в 7,8 разів (до $13,60 \pm 0,74$ мг/л, $P < 0,001$), через 6

тижнів – в 14,4 разів (до $25,02 \pm 1,25$ мг/л, $P < 0,001$), а в кінці дослідження був вищим в 18 разів в порівнянні з вихідним (до $832,03 \pm 2,22$ мг/л, $P < 0,001$).

Розвиток системного запалення був пов'язаний також з підвищенням активності моноцитів, показником якого було зростання внутрішньоклітинного вмісту МДА. Наприкінці 2 тижня дослідження вміст МДА в моноцитах зріс на 261 % відносно початкового рівня (від $1,01 \pm 0,03$ до $3,64 \pm 0,20$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$), а через 8 тижнів – на 382 % (до $4,87 \pm 0,30$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$).

Зростання активності системної запальної відповіді в умовах хронічного ліпідного навантаження супроводжувалось збільшенням інтенсивності вільнорадикальних процесів. В динаміці дослідження спостерігалось виражене зростання концентрації в плазмі крові МДА, який є кінцевим продуктом перекисного окислення ліпідів. Через 2 тижні дослідження вміст МДА в плазмі перевищував початковий рівень в 2,5 разів (від $0,45 \pm 0,03$ до $1,14 \pm 0,06$ мкмоль/л, $P < 0,001$), через 4 та 8 тижнів його вміст був більшим в 5,0 та 7,4 разів відповідно (до $2,26 \pm 0,11$ та $3,35 \pm 0,18$ мкмоль/л, $P < 0,001$).

Зростання активності ренін-ангіотензинової системи, як одного з найбільш значущих механізмів розвитку та прогресування системного запалення та оксидативного стресу, проявлялось прогресивним збільшенням активності АПФ на усіх етапах експерименту. Наприкінці 2 тижня активність АПФ була підвищена на 15% (від $15,21 \pm 0,86$ до $17,61 \pm 0,82$ мккат/л, $P < 0,05$), ще більш виражено - через 4 тижні (на 62%, до $24,68 \pm 1,20$ мккат/л, $P < 0,001$) і в кінці експерименту перевищувала початковий рівень на 150% (до $38,08 \pm 2,08$ мккат/л, $P < 0,001$).

Виражена активація системного запалення та зростання інтенсивності вільнорадикальних реакцій поєднувались зі пригніченням активності каталази - одного з основних антиоксидантних ферментів плазми крові. Значиме зниження її активності відмічено вже через 2 тижні дослідження (на 21%, від $9,47 \pm 0,50$ до $7,48 \pm 0,32$ мккат/л, $P < 0,02$). В кінці 4-го тижня рівень активності

каталази знизився до $6,25 \pm 0,39$ мккат/л ($P < 0,001$) і становив 66% від початкового; він продовжував знижуватись протягом наступних 4 тижнів і в кінці експерименту становив $4,74 \pm 0,26$ мккат/л, що було в 2 рази нижчим від його вихідного значення ($P < 0,001$).

Зростання активності системного запалення та вільнорадикальних реакцій супроводжувалось розвитком ІР. Чутливість до інсуліну периферичних тканин визначалась за змінами рівня глюкози в крові після підшкірного введення інсуліну та була знижена на 24% через 2 тижні ліпідного навантаження (від $53,1 \pm 2,02\%$ до $40,4 \pm 2,24\%$, $P < 0,001$), через 6 тижнів – на 51% ($P < 0,001$). В кінці дослідження чутливість периферичних тканин до інсуліну була на 85 % зниженою відносно вихідного значення ($P < 0,001$). Паралельно спостерігалось зниження чутливості до інсуліну гепатоцитів, яку визначали за вираженістю зниження вмісту ТГ в крові через 60 хвилин після підшкірного введення інсуліну. Вже через 2 тижні перебування на високоліпідній дієті цей показник зменшився вдвічі (від $38,2 \pm 1,5\%$ до $19,1 \pm 0,9\%$, $P < 0,001$), на подальших етапах експерименту зниження вмісту ТГ після введення інсуліну не спостерігалось, що свідчить про майже повну ІР гепатоцитів.

В результаті системного розвитку ІР значно зростала концентрація глюкози в крові. Через 2 тижні дослідження ці зміни були на рівні тенденції, проте вже через 4 тижні цей показник перевищував вихідний на 54% (від $7,34 \pm 0,46$ до $11,27 \pm 0,62$ ммоль/л, $P < 0,001$) і був збільшений через 6 та 8 тижнів на 78% та 87% відповідно ($P < 0,001$).

Про значиме порушення обміну глюкози свідчило зростання вмісту HbA1c, як результат глікозилювання білків внаслідок перманентної гіперглікемії - перш за все гемоглобіну. В кінці 2 тижня концентрація HbA1c зросла на 51% (від $2,83 \pm 0,18$ до $4,28 \pm 0,22$ мкмоль фруктози/г Hb, $P < 0,001$), через 6 та 8 тижнів – до $8,50 \pm 0,42$ та $10,27 \pm 0,61$ мкмоль фруктози/г Hb відповідно, тобто на 200% та 263% ($P < 0,001$). (Таб. 3.1.2).

Паралельно спостерігалось порушення ліпідного обміну з розвитком дисліпідемії. Так, концентрація ТГ в плазмі крові вже наприкінці 2 тижня дослідження зросла на 94% в порівнянні з вихідним рівнем (від $0,74 \pm 0,05$ до $1,45 \pm 0,08$ ммоль/л, $P < 0,001$), продовжувала прогресивно зростати в ході експерименту та перевищила вихідний показник через 4 тижні на 149% (до $1,84 \pm 0,1$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 6 тижнів – на 170% (до $2,00 \pm 0,10$, $P < 0,001$), з досягненням максимального рівня в кінці 8 тижня, що перевищувало початкове значення на 236% (до $2,49 \pm 0,15$ ммоль/л, $P < 0,001$).

Таблиця 3.1.2

Показники ліпідного і вуглеводного обмінів у кролів групи контролю на початку дослідження та до кінці 8-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті.

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
ВЖК, ммоль/л	$M \pm m$	$0,11 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ХС, ммоль/л	$M \pm m$	$0,98 \pm 0,06$	$1,68 \pm 0,08$	$1,85 \pm 0,12$	$1,96 \pm 0,12$	$2,32 \pm 0,14$
	P		$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ТГ, ммоль/л	$M \pm m$	$0,74 \pm 0,05$	$1,45 \pm 0,08$	$1,84 \pm 0,10$	$2,00 \pm 0,10$	$2,49 \pm 0,15$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ІА, умовні одиниці	$M \pm m$	$1,71 \pm 0,17$	$4,50 \pm 0,32$	$5,98 \pm 0,63$	$6,54 \pm 0,42$	$9,75 \pm 0,89$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	$M \pm m$	$7,34 \pm 0,46$	$8,34 \pm 0,43$	$11,27 \pm 0,62$	$13,10 \pm 0,61$	$13,76 \pm 0,81$
	P		$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
HbA1c, мкмоль фрукт./ 1 г Hb	$M \pm m$	$2,83 \pm 0,18$	$4,28 \pm 0,22$	$5,38 \pm 0,30$	$8,50 \pm 0,42$	$10,27 \pm 0,61$
	P		$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Аналогічним чином, як кількісно, так і за динамікою, зростав вміст в крові ХС ЛПДНЩ. Через 2 тижні експерименту рівень ХС ЛПДНЩ зріс на 116% (від $0,32 \pm 0,01$ до $0,66 \pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 4 тижні – на 163% ($P < 0,001$), через 6 тижнів – на 183% ($P < 0,001$), через 8 тижнів – на 257% ($P < 0,001$). Ці зміни поєднувались зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ; так через 2 тижні він був на 26% менше від початкового (від $0,43 \pm 0,03$ до $0,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 6 тижнів – на 30% (до $0,30 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 8 тижнів – на 41% (до $0,25 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,001$).

В той же час, спостерігалось вірогідне та виражене зростання вмісту в крові загального ХС. Через 2 тижні він перевищив вихідне значення на 71% (від $0,98 \pm 0,06$ до $1,68 \pm 0,08$ ммоль/л) та досягнув максимального рівня в кінця 8 тижня ($2,32$ ммоль/л), що було на 137 % більше вихідного значення ($P < 0,001$). Ще більш виражену динаміку мали зміни рівня ХС ЛПНЩ: вже через 2 тижні експерименту його вміст збільшився на 204% (від $0,23 \pm 0,01$ до $0,70 \pm 0,03$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 6 тижнів – на 230% (до $0,76 \pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 8 тижнів – на 308% (до $0,94 \pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,001$).

Результатом прогресивного збільшення вмісту ТГ та зниження вмісту ХС ЛПВЩ крові стало зростання ІА, який за таких умов виступає вірогідною ознакою наявності ІР та діабетичної дисліпідемії. Вже наприкінці 2 тижня дослідження ІА зріс на 163% (від $1,71 \pm 0,17$ до $4,50 \pm 0,32$ УО, $P < 0,001$), продовжував зростати та перевищував вихідні показники на 282% та 470% через 6 та 8 тижнів відповідно ($P < 0,001$).

Поєднання наявності системного запалення та оксидативного стресу, порушень обміну ліпідів, ЛП та глюкози призводило до проатерогенної модифікації ЛП крові. Нами виявлено виражене зростання вмісту ТГ в ММ після інкубації з досліджуваною плазмою, що свідчило про інтенсивність процесів модифікації ХС ЛПДНЩ (Таб.3.1.3).

Вже через 2 тижні перебування кролів на високоліпідній дієті цей показник був збільшений на 824% (від $20,2 \pm 1,2$ до $186,6 \pm 11,9$ мкг/мг білка,

$P<0,001$) , через 4 тижні – на 1401 % (до $303,4\pm19,8$ мкг/мг білка, $P<0,001$), через 6 тижнів його приріст становив 1721 % (до $367,9\pm20,8$ мкг/мг білка, $P<0,001$), а максимальний рівень - $453,7\pm29,8$ мкг/мг білка, спостерігався в кінці 8 тижня експерименту, в результаті сумарне зростання ТГ В ММ становило 2146 % ($P<0,001$). Дещо менш виражено зростає вміст ХС у ММ, що було показником вмісту в плазмі крові модифікованих ХС ЛПНЩ. Через 2 тижні ліпідного навантаження вміст ХС у ММ на 241% перевищував вихідне значення (від $40,4\pm2,7$ до $137,9\pm9,6$ мкг/мг білка, $P<0,001$), через 4 тижні – на 278% (до $152,8\pm9,7$ мкг/мг білка, $P<0,001$), через 6 тижнів – на 297% (до $160,4\pm9,4$ мкг/мг білка, $P<0,001$), через 8 тижнів – на 436% (до $216,5\pm12,3$ мкг/мг білка, $P<0,001$).

Таблиця 3.1 3

Показники атерогенності та імуногенності плазми крові у кролів групи контролю на початку дослідження та до кінці 8-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті.

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
ХС ММ, мкг/мг білка	$M\pm m$	$0,4\pm2,7$	$137,9\pm9,6$	$152,8\pm9,7$	$160,4\pm9,4$	$216,5\pm12,3$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ТГ ММ, (мкг/мг білка)	$M\pm m$	$0,2\pm1,2$	$186,6\pm11,9$	$303,4\pm19,8$	$367,9\pm20,8$	$453,7\pm29,8$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ЦІК, умовні одиниці	$M\pm m$	$15,1\pm6,8$	$525,2\pm22,1$	$699,1\pm25,6$	$946,2\pm30,4$	$1231,4\pm47,6$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ХС ЦІК, мг/дл	$M\pm m$	$8,3\pm0,44$	$16,9\pm0,91$	$23,0\pm1,22$	$27,7\pm1,43$	$36,5\pm1,90$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ТГ ЦІК, (мгдл)	$M\pm m$	$7,1\pm0,36$	$13,9\pm0,83$	$20,5\pm1,45$	$30,0\pm1,74$	$40,1\pm1,88$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Про наявність набутого імунного компоненту системного запалення свідчило зростання концентрації в крові ЦІК. Вже через 2 тижні цей показник був збільшеним на 144% в порівнянні з вихідним значенням (від $215,1 \pm 6,8$ до $525,2 \pm 22,1$ ум.од., $P < 0,001$), з подальшим зростанням в 3,2 разів через 4 тижні (до $699,1 \pm 25,6$ ум.од., $P < 0,001$), в 4,4 разів – через 6 тижнів (до $946,2 \pm 30,4$ ум.од., $P < 0,001$) та більш ніж в 5,7 разів – в кінці 8 тижня експерименту (до $1231,4 \pm 47,6$ ум.од., $P < 0,001$). При цьому відмічалось найбільш виражене зростання вмісту фракцій дрібних і середніх ЦІК, які характеризуються найбільш високим прозапальним потенціалом. Так через 4 тижні концентрація дрібних ЦІК зросла на 210% , середніх – на 261% ($P < 0,001$), тоді як концентрація великих ЦІК - лише на 75% ($P < 0,01$). На завершальному етапі дослідження кількість дрібних ЦІК була збільшена на 569% ($P < 0,001$), середніх – на 425% ($P < 0,001$), великих – на 236% ($P < 0,001$).

Ці зміни мали в значній мірі аутоімунну природу, що було пов'язане з наявністю антигенних властивостей у модифікованих ЛП. Про це свідчило значне зростання вмісту ХС та ТГ в ЦІК. Через 2 тижні утримання кролів на збагаченій ліпідами дієті вміст ХС та ТГ в ЦІК був збільшений в 2,03 разів (від $8,3 \pm 0,44$ до $16,9 \pm 0,91$ мг/дл та від $7,1 \pm 0,36$ до $13,9 \pm 0,83$ мг/дл відповідно, $P < 0,001$). Через 6 тижнів ХС в ЦІК зріс в 3,3 разів (до $27,7 \pm 1,43$ мг/дл, $P < 0,001$), через 8 тижнів – в 4,4 разів (до $36,5 \pm 1,90$ мг/дл, $P < 0,001$). Вміст ТГ в ЦІК зростав ще більш виражено та перевищував вихідний показник в 4,2 та в 5,6 разів в кінці 6 та 8 тижнів відповідно (до $30,0 \pm 1,74$ мг/дл та до $40,1 \pm 1,88$ мг/дл відповідно, $P < 0,001$).

3.2. Дослідження ефективності препарату СЕТ при застосуванні з 1-го дня ліпідного навантаження для попередження розвитку системного запалення, оксидативного стресу, компонентів МС, зростання атерогенного наванта-ження плазми крові кролів

Згідно отриманих результатів, дія препарату СЕТ в даних умовах мала накопичувальний ефект та посилювалась впродовж тривалості експерименту.

Так, через 2 тижні після переведу тварин на високоліпідну дієту ще не спостерігалось впливу лікування на активність системного запалення. Так концентрація СРП в крові у досліджених кролів вірогідно не відрізнялась від тієї, яка спостерігалась в контрольній групі (таблиця 3.2.1). Проте вже в кінці 4-го тижня приріст вмісту СРП був помірно, але вірогідно зменшений (на 27%, 8,61 в порівняння з 11, 85 мг/л, $P<0,05$).

Проте, вже в кінці 6 тижня вміст СРП в групі профілактики зріс на 9,9 мг/л (до $11,38\pm1,15$ мг/л, $P<0,001$), тоді як в групі контролю цей показник був вдвічі вищим та становив 23,3 мг/л (до $25,02\pm1,25$, $P<0,001$).

Таблиця 3.2.1

Показники активності запалення у кролів групи профілактики на початку дослідження та до кінці 8-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті.

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
СРП, мг/л	M±m	1,49±0,09	6,82±0,96	10,1±1,4	11,38±1,15	6,30±0,38
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
МДАсир., мкмоль/л	M±m	0,52±0,03	0,69±0,03	0,86±0,05	1,06±0,07	0,90±0,04
	p		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Акт. Каталази, мккат/л	M±m	8,44±0,17	7,93±0,08	7,16±0,16	6,51±0,19	6,51±0,08
	p		<0,02	<0,01	<0,01	<0,01
Акт.АПФ ,мккат/л	M±m	16,5±0,6	19,7±1,1	26,9±1,98	30,70±1,56	23,60±1,43
	p		<0,02	<0,01	<0,001	<0,01

В кінці 8 тижня експерименту дія препарату досягала максимальної протизапальної ефективності, і приріст вмісту СРП був зменшений більш ніж у 4 рази (до $6,30\pm0,38$ мг/л, $P<0,001$) порівняно з даними, отриманими в контрольній групі ($32,03\pm2,22$ мг/л, $P<0,001$). Суттєвою нижчою у кролів цієї групи була і активність моноцитів, і приріст вмісту в них МДА був на 48%

меншим через 4 тижні та на 57% меншим через 8 тижнів дослідження ($P<0,001$).

Спостерігалось також суттєве зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів, і вже через 2 тижні вміст МДА в плазмі кролів групи профілактики зріс на 0,17 мкмоль/л (від $0,52\pm0,03$ до $0,69\pm0,03$ мкмоль/л, $P<0,01$), тоді як в групі контролю приріст цього показника був у 4 рази більшим і становив 0,69 мкмоль/л (від $0,45\pm0,03$ до $1,14\pm0,06$ мкмоль/л, $P<0,001$). Інтенсивність оксидативного стресу у кролів цієї групи була достовірно меншою впродовж усього дослідження та відрізнялась більш виражено на кожному наступному його етапі; так, в кінці 4 тижня приріст МДА в плазмі досліджуваної групи був зменшений на 67%, в кінці 6 та 8 тижня – на 74% та 77% відповідно ($P<0,001$).

Зниження активності запального процесу та інтенсивності оксидативного стресу поєднувалось зі зниженням активності АПФ. Хоча на перших етапах експерименту ця різниця мала характер тенденції, в кінці 8 тижня в групі профілактики відмічено зниження його приросту відносно контрольної групи на 69% (приріст становив відповідно 7,11 в групі лікування та 22,81 мккат в групі контролю, $P<0,001$).

В досліджуваній групі встановлено також часткове збереження антиоксидантних властивостей плазми крові, що проявлялось в менш вираженому зниженню активності каталази. Через 2 тижні експерименту в групі застосування препарату СЕТ активність каталази знизилась на 0,51 мккат/л (від $8,44\pm0,17$ до $7,93\pm0,08$ мккат/л, $P<0,02$), тоді як в контрольній групі – в 3,9 разів більш значимо (на $1,99$ мккат/л, від $9,47\pm0,50$ до $7,48\pm0,32$ мккат/л, $P<0,02$).

Застосування препарату СЕТ в профілактичному режимі значно попередило зниження чутливості до інсуліну. В кінці 8-го тижня системна ІР зменшилась у 2,5 рази менш виражено, ніж в групі контролю ($P<0,001$), а чутливість гепатоцитів до інсуліну становила 42% від початкового значення,

тоді як в групі контролю вона була практично повністю відсутня, починаючи з 4 тижня експерименту. В результаті, спостерігалось зменшення вираженості гіперглікемії - в кінці 6 тижня приріст вмісту глюкози в крові був зменшений на 42% ($P < 0,001$) та становив 45% (від $6,90 \pm 0,23$ до $10,00 \pm 0,36$ ммоль/л, $P < 0,001$), тоді як в контролі він досягав 78% (Таб.3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Показники ліпідного і вуглеводного обмінів у кролів групи профілактики на початку дослідження та до кінці 8-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті.

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
ВЖК, ммоль/л	$M \pm m$	$0,14 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,04$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ХС, ммоль/л	$M \pm m$	$1,09 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,06$	$1,45 \pm 0,07$	$1,47 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,02$
	P		$<0,02$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$
ТГ, ммоль/л	$M \pm m$	$0,79 \pm 0,04$	$1,37 \pm 0,05$	$1,53 \pm 0,06$	$1,69 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,03$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$
ІА, умовні одиниці	$M \pm m$	$1,16 \pm 0,07$	$2,46 \pm 0,22$	$2,97 \pm 0,42$	$3,49 \pm 0,37$	$2,33 \pm 0,15$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Глюкоза, ммоль/л	$M \pm m$	$6,90 \pm 0,23$	$8,51 \pm 0,51$	$10,4 \pm 0,7$	$10,00 \pm 0,36$	$10,80 \pm 0,74$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
HbA1c (мкмоль фрукт./ 1 г Hb	$M \pm m$	$1,87 \pm 0,05$	$2,07 \pm 0,05$	$3,04 \pm 0,20$	$3,31 \pm 0,22$	$3,54 \pm 0,17$
	P		$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,001$

Менш виражено зростав і вміст HbA1c: вже через 2 тижні його приріст був рівним 0,20 мкмоль фруктози/гHb, що становило 15% змін в контрольній групі ($P < 0,001$), через 6 тижнів різниця становила 74% ($P < 0,001$), через 8

тижнів – 77% ($P < 0,001$). Застосування препарату СЕТ в значній мірі попередило розвиток дисліпідемії. Так, у кролів цієї групи вже через 2 тижні спостерігалось помірне зменшення приросту вмісту ТГ в крові, який становив 73% (від $0,79 \pm 0,04$ до $1,37 \pm 0,05$ ммоль/л, $P < 0,001$), тоді як в контрольній серії величина приросту досягала 96%; різниця була рівною 20% і була статистично вірогідною ($P < 0,02$).

На подальших етапах експерименту приріст знижувався більш виражено, і різниця в порівнянні з контролем становила 54% в кінці 4-го і 8-го тижнів досягла відповідно 50% та 70% ($P < 0,01$). Аналогічна динаміка спостерігалась щодо зростання вмісту ХС ЛПДНЩ.

В значно меншій мірі підвищувався і рівень в крові загального ХС. В кінці 2-го тижня він зріс на 0,21 ммоль/л, від $1,09 \pm 0,04$ до $1,30 \pm 0,06$ ммоль/л, $P < 0,02$), тоді як в контрольній групі приріст цього показника був більшим в 3,33 рази і становив 0,7 ммоль/л. В кінці 6 тижня приріст загального ХС був в 2,6 а в кінці 8-го – в 7,8 разів меншим, ніж в контролі ($P < 0,001$). Суттєво меншим був і приріст вмісту в крові ВЖК: він становив 50%, 114% та 150% відповідно в кінці 4-го, 6-го та 8-го тижнів ($P < 0,001$) і був відповідно в 6,6, в 2,9 та в 2,7 разів меншим, ніж в контролі ($P < 0,001$). Значне попередження розвитку дисліпідемії проявилось також меншим зростанням ІА, приріст якого в кінці 4-го тижня був зменшений в 2,33 рази, в кінці 6-го – в 2,01 рази, в кінці 8-го тижня – в 6,8 разів ($P < 0,001$).

На фоні нормалізації ліпідного, вуглеводного обмінів та пригніченням активності системного запалення в досліджуваній групі спостерігалось зниження атерогенної модифікації ЛП крові, про що судили за достовірно меншими показниками вмісту ХС та ТГ в ММ (Таб. 3.2.3).

Згідно отриманих даних, через 2 тижні експерименту вміст ХС в ММ зріс на 55,3 мкг/мг білка (від $42,5 \pm 1,0$ до $97,8 \pm 4,0$ мкг/мг білка, $P < 0,001$), що було на 47% менше, ніж в групі контролю, де приріст становив 97,5 мкг/мг білка. Через 4 та 8 тижнів вміст ХС в макрофагах в досліджуваній групі

збільшився на 79 та на 86 мкг/мг білка відповідно (до $121,2 \pm 3,88$ та до $128,8 \pm 3,5$ мкг/мг білка, $P < 0,001$), в той же час в групі контролю ці показники були вищими на 42% та на 105% ($P < 0,001$). Ще більш значимий вплив препарату CET спостерігався на модифікацію ЛПДНЩ: в кінці 2 тижня вміст ТГ в ММ зріс на 80 мкг/мг білка (від $19,3 \pm 0,50$ до $99,2 \pm 8,64$ мкг/мг білка, $P < 0,001$), в кінці 8 тижня – на 146 мкг/мг білка ($P < 0,001$), що було відповідно на 52% та на 76% меншим ($P < 0,001$) в порівнянні з групою контролю.

Таблиця 3.2.3

Показники атерогенності та імуногенності плазми крові у кролів групи попередження на початку дослідження та до кінці 8-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті.

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
ХС в ММ (мкг/мг білка)	M $\pm$ m	42,5 $\pm$ 1,0	97,8 $\pm$ 4,0	121,2 $\pm$ 3,88	133,0 $\pm$ 4,09	128,8 $\pm$ 3,5
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Тг ММ (мкг/мг білка)	M $\pm$ m	19,3 $\pm$ 0,50	99,2 $\pm$ 8,64	165,2 $\pm$ 11,2	203,6 $\pm$ 11,2	164,8 $\pm$ 3,57
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЦІК (умовні одиниці)	M $\pm$ m	226,2 $\pm$ 8,3	238,2 $\pm$ 10,2	312,0 $\pm$ 13,3	367,6 $\pm$ 17,3	348,2 $\pm$ 14,8
	p		>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
ХС в ЦІК (мг/дл)	M $\pm$ m	8,42 $\pm$ 0,31	10,2 $\pm$ 0,36	14,46 $\pm$ 0,56	17,12 $\pm$ 0,16	15,5 $\pm$ 0,67
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ТГ в ЦІК (мгдл)	M $\pm$ m	7,6 $\pm$ 0,21	8,9 $\pm$ 0,24	12,93 $\pm$ 0,97	17,30 $\pm$ 0,59	15,4 $\pm$ 1,1
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Застосування препарату CET в попереджувальному режимі призводило також до зменшення інтенсивності аутоімунного запалення та зниження аутоантигенних властивостей модифікованих ЛП. Приріст концентрації ЦІК в

досліджуваній групі становив через 2 тижні 56% (від $226,2 \pm 8,3$ до $238,2 \pm 10,2$ УО, $P < 0,001$), через 6 тижнів – 63% (до $367,6 \pm 17,3$ УО, $P < 0,001$), через 8 тижнів – 73% (до $348,2 \pm 14,8$ УО, $P < 0,001$), що було на всіх етапах вірогідно меншим, ніж в групі контролю – відповідно на 70%, на 80% та на 87% ($P < 0,001$). Про пригнічення здатності модифікованих ЛП виступати в якості аутоантигенів свідчили більш низькі показники вмісту ХС, та особливо, ТГ в ЦІК. Так вміст ХС в ЦІК в групі застосування СЕТ через 2 тижні збільшився на 1,38 мг/дл (від $8,42 \pm 0,31$ до $10,2 \pm 0,36$ мг/дл, $P < 0,001$), а до кінця 8 тижня – на 7,08 мг/дл (до $15,5 \pm 0,67$ мг/дл, $P < 0,001$). В той же час вміст ХС в ЦІК у кролів контрольної групи зростав значно в більшій мірі – в 6,2 рази (на 8,6 мг/дл) та в 4 рази (на 28,2 мг/дл) ($P < 0,001$) відповідно через 2 та 8 тижнів експерименту. Ще більш виражено препарат СЕТ впливав на зростання вмісту ТГ в ЦІК, який через 2 тижні експерименту зріс на 1,3 мг/дл (від $7,6 \pm 0,21$ до $8,9 \pm 0,24$ мг/дл, $P < 0,001$), через 8 тижнів – на 7,8 мг/дл (до $15,4 \pm 1,10$ мг/дл, $P < 0,001$), порівняно з 6,8 мг/дл та 33 мг/дл в кінці 2 та 8 тижня відповідно в контрольній серії досліджень.

3.3 Дослідження ефективності препарату СЕТ при застосуванні з 5-го тижня ліпідного навантаження для попередження прогресування системного запалення, оксидативного стресу, компонентів МС, атерогенності плазми крові кролів

Застосування препарату СЕТ у кролів з ліпідним навантаженням з початку 5 тижня також характеризувалось закономірним вираженим захисним ефектом, перш за все, протизапальним. Як і в серії експерименту із застосуванням препарату в режимі профілактики, найбільша його ефективність щодо нормалізації показників метаболізму та факторів атерогенезу спостерігалась в кінці 8-го тижня, тобто через 4 тижні лікування (Табл. 3.3.1).

Як в контрольній групі, так і в групі застосування препарату СЕТ до кінця 4 тижня експерименту спостерігалась виражена активація процесів

системного запалення: рівень СРП в групі лікування зріс в 8,7 разів (від $1,53 \pm 0,13$ до $13,36 \pm 2,49$ мг/л, $P < 0,001$). Але вже в кінці 2-го тижня застосування препарату і 6-го тижня ліпідного навантаження приріст вмісту в крові СРП був зменшений на 12% у порівнянні з кролями контрольної групи (приріст становив відповідно 5,18 та 5,82 мг/л, $P < 0,02$). Через 4 тижні лікування, в кінці 8-го тижня навантаження, рівень СРП в крові був на 16% ($P < 0,02$) меншим за його значення в кінці 4-го тижня до початку лікування, тоді як в групі контролю вміст СРП зріс між 4-м та 8-м тижнем в 2,36 рази (Таб. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Показники активності системного запалення у кролів із застосуванням препарату СЕТ в режимі лікування - з 5-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті

Показник		0	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
СРП (мг/л)	M±m	$1,53 \pm 0,13$	$6,27 \pm 0,86$	$13,36 \pm 2,49$	$19,18 \pm 2,54$	$11,34 \pm 1,41$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,02$	$> 0,05$
					$> 0,05$	$> 0,05$
МДА сир. (кмоль/л)	M±m	$0,52 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,12$	$2,28 \pm 0,35$	$4,15 \pm 0,43$	$3,12 \pm 0,19$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1				$< 0,02$	$< 0,02$
Акт. каталази (мккат/л)	M±m	$8,52 \pm 0,18$	$7,33 \pm 0,16$	$6,27 \pm 0,32$	$5,67 \pm 0,19$	$6,38 \pm 0,14$
	P		$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
	P1				$> 0,05$	$> 0,05$
Акт. АПФ (мккат/л)	M±m	$15,3 \pm 0,44$	$29,20 \pm 1,36$	$36,69 \pm 3,11$	$37,42 \pm 3,03$	$27,50 \pm 0,98$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p1				$> 0,05$	$< 0,01$

Примітки: P-достовірність різниці показників від таких на початку експерименту; p1- достовірність різниці показників від таких на 5-му тижні.

Про значне пригнічення активності моноцитів на фоні застосованого лікування свідчив менший на 40% ($P<0,001$) приріст внутрішньоклітинного вмісту МДА в порівнянні з його приростом у кролів контрольної групи після застосування препарату між 4-м та 8-м тижнями. В умовах застосованого лікування відмічена також значно менша активація вільнорадикальних процесів, і приріст вмісту МДА в сироватці кролів протягом лікування зріс тільки на 36%, тоді як зміни цього показника у кролів контрольної групи протягом 4-го – 6-го тижнів становили 50%, ($P<0,05$).

Вищеописані зміни в значній мірі були пов'язані з із значним пригнічуючим впливом лікування на стан РАС. Так, активність АПФ в кінці 6-го тижня практично не змінилась у порівнянні з її рівнем до початку лікування, а в кінці дослідження була знижена відносно рівня до початку лікування на 25% (від $36,69\pm3,11$ до $27,50\pm0,98$ мккат/л, $P<0,001$).

Пригнічуючий вплив застосованого лікування на системне запалення та оксидативний стрес призводило до суттєвого збереження чутливості до інсуліну і попередження прогресування метаболічних змін пов'язаних із наявністю ІР. Системна чутливість до інсуліну в кінці 8-го тижня у кролів групи лікування була знижена у 3 рази менш виражено в порівнянні з контрольною групою. Так, через 60 хв. після застосування інсуліну вміст глюкози в крові був зменшений на 22%, тоді як у кролів контрольної групи ця реакція була тільки в межах 7,2%. Чутливість гепатоцитів в кінці 8-го тижня у кролів групи лікування зберігалась на рівні 30%, тоді як у кролів групи контролю зміни вмісту ТГ в крові після введення інсуліну були повністю відсутні вже в кінці 2-го тижня утримання на ліпідній дієті.

Часткове відновлення чутливості до інсуліну, перш за все – чутливості адипоцитів, проявлялось також особливим характером змін вмісту ВЖК в крові. Через 4 тижні лікування і в кінці 8-го тижня утримання на ліпідній дієті цей показник залишався практично на рівні, який передував лікуванню, тоді як у кролів контрольної групи від зріс на 27%.

Важливим проявом відновлення чутливості до інсуліну в результаті лікування було попередження прогресування гіперглікемії: рівень глюкози в крові протягом 4-го – 6-го тижнів підвищився на 15% (від $9,95 \pm 0,89$ до $11,10 \pm 0,51$ ммоль/л, $P < 0,02$) і практично повернувся до рівня, який передував лікуванню, в кінці 8-го тижня, тоді як у кролів групи контролю концентрація глюкози в крові зросла від 4-го до 6-го тижнів на 16% ($P < 0,02$), до кінці 8-го тижня – на 22% ($P < 0,01$) (Рис. 3.1).

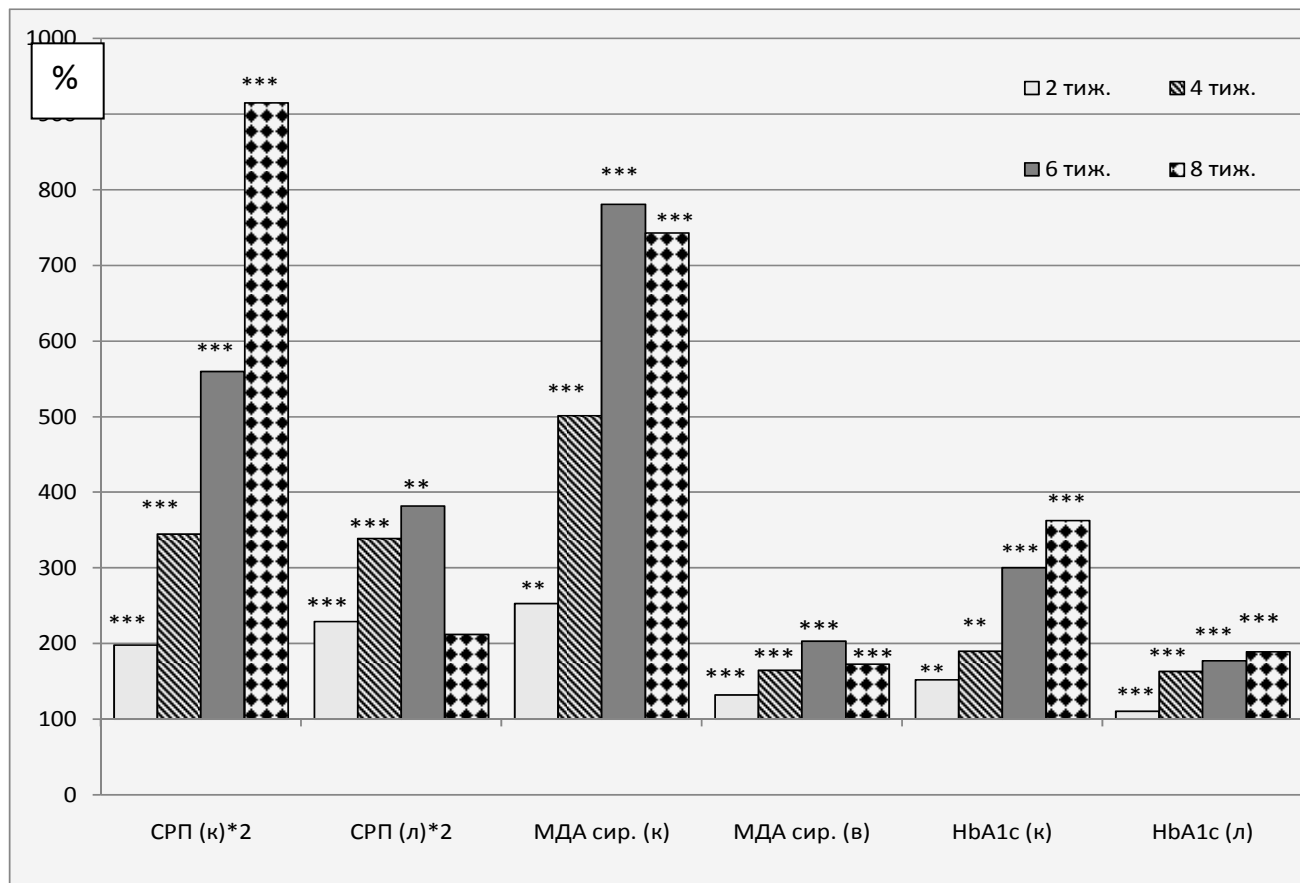


Рис.1 Динаміка досліджуваних показників у контрольній серії (к) та групі лікування (л).

Примітки: 1 - за 0 на графіку взяті значення показника на початку дослідження.

2 - різниця показників достовірна порівняно з початком дослідження: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,01$.

Концентрація в крові HbA1c на фоні лікування практично не змінилась протягом 4-го – 6-го тижнів і мала тенденцію до зменшення (на 12%, від $5,08 \pm 0,58$ до $4,49 \pm 0,48$ ммоль фруктози/гHb, $P > 0,05$) в кінці 8-го тижня. В цей час в групі контролю відмічався значний прогресуючий приріст концентрації HbA1c – на 58% та на 91% ($P < 0,001$).

Захисний ефект препарату CET в режимі лікування спостерігався також відносно інших компонентів МС, перш за все – у попередженні прогресувань порушень обміну ліпідів (Таб. 3.3.2)

Таблиця 3.3.2

Показники обмінів ліпідів і вуглеводів у кролів із застосуванням препарату CET в режимі лікування - з 5-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
ВЖК, ммоль/л	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,02$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p_1				$< 0,01$	$> 0,05$
ХС, ммоль/л	$M \pm m$	$1,06 \pm 0,03$	$1,42 \pm 0,02$	$1,87 \pm 0,04$	$2,07 \pm 0,07$	$1,82 \pm 0,08$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$
	p_1				$< 0,05$	$> 0,05$
ТГ, ммоль/л	$M \pm m$	$0,87 \pm 0,02$	$1,48 \pm 0,13$	$1,87 \pm 0,13$	$2,39 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,24$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$
	p_1				$> 0,05$	$> 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$M \pm m$	$7,43 \pm 0,09$	$7,96 \pm 0,08$	$9,95 \pm 0,89$	$11,10 \pm 0,51$	$10,18 \pm 0,27$
	P		$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p_1				$> 0,05$	$> 0,05$
HbA1c, ммоль фрукт./1 г Hb	$M \pm m$	$1,66 \pm 0,11$	$2,97 \pm 0,08$	$5,08 \pm 0,58$	$5,70 \pm 0,52$	$4,49 \pm 0,48$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p_1				$> 0,05$	$> 0,05$

Примітки: P- достовірність різниці показників від таких на початку експерименту; p_1 - достовірність різниці показників від таких на 5-му тижні.

Так, протягом 4-х тижнів лікування вміст ТГ та ЛПДНЩ в крові кролів після транзитного підвищення знизився практично до рівня, який передував лікуванню, тоді як у кролів контрольної групи в протягом 4-го – 6-го тижнів вміст ТГ в крові зріс на 35%. Аналогічна тенденція була характерна і для змін вмісту в крові загального ХС та ІА, який також зростав протягом 2-х тижнів застосування препарату (на 52%, від $7,79 \pm 1,18$ до $11,96 \pm 1,56$ у.о, $P < 0,01$), проте в кінці 4-го тижня лікування він був на 20% нижче рівня до початку лікування ($P > 0,05$). В значній мірі це було пов'язане із впливом лікування на вміст ХС ЛПВП, рівень якого на фоні лікування зростав на 17% ($P > 0,05$).

На фоні пригнічення системного запалення та нормалізації метаболізму спостерігався виражений антиатерогенний вплив СЕТ (Таб.3.3.3).

Таблиця 3.3.3

Досліджувані показники у кролів із застосуванням препарату СЕТ в режимі лікування - з 5-го тижня утримання на збагаченій ліпідами дієті

Показник		Початок	2-й тижд.	4-й тижд.	6-й тижд.	8-й тижд.
ХС в ММ (мкг/мг білка)	$M \pm m$	$47,8 \pm 0,8$	$145,6 \pm 9,1$	$167,8 \pm 11,6$	$185,3 \pm 7,3$	$145,5 \pm 4,7$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
	p_1				$<0,05$	$<0,05$
ТГ в ММ (мкг/мг білка)	$M \pm m$	$21,8 \pm 0,4$	$169,4 \pm 5,5$	$256,5 \pm 3,4$	$273,1 \pm 3,9$	$145,5 \pm 9,1$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
	p_1				$<0,05$	$<0,01$
ХС в ЦІК (мг/дл)	$M \pm m$	$13,4 \pm 0,95$	$24,8 \pm 2,31$	$43,2 \pm 3,7$	$49,1 \pm 3,7$	$40,5 \pm 4,4$
	P		$<0,01$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
	p_1				$>0,05$	$>0,05$
ТГ в ЦІК (мгдл)	$M \pm m$	$10,8 \pm 0,45$	$27,2 \pm 2,28$	$47,8 \pm 6,3$	$49,8 \pm 5,6$	$40,4 \pm 3,07$
	P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
	p_1				$>0,05$	$>0,05$

Примітки: P-достовірність різниці показників від таких на початку експерименту; p_1 -достовірність різниці показників від таких на 5-му тижні.

Так вміст ХС в ММ в кінці 4 тижня лікування і 8-го тижня утримання на атерогенній дієті зменшився на 13% відносно значення перед початком лікування (від $167,8 \pm 11,6$ до $145,5 \pm 4,7$ мкг/мг білка, $P < 0,05$), що було свідченням зниження прогресування атерогенної та імуногенної модифікації ЛП, аутоімунної реакції на модифіковані ЛП. В контрольній серії цей показник прогресивно зростав та в кінці 8 тижня перевищував своє значення на етапі 4 тижня на 50% ($P < 0,001$).

Ще більш виражений вплив лікування мало на вміст ТГ в ММ, рівень якого з кінця 4-го до кінця 8-го тижня знизився на 43% (від $256,5 \pm 3,4$ до $145,5 \pm 9,08$ мкг/мг білка, $P < 0,01$).

Отримані результати дослідження свідчили про здатність препарату СЕТ при застосуванні в режимі лікування пригнічувати імуногенні властивості препарату СЕТ, хоча і в меншій мірі ніж при його застосуванні з першого дня високоліпідної дієти. Так ХС і ТГ в ЦЖК в кінці 8-го тижня дослідження – після чотирьох тижнів лікування були на 6% (від $43,2 \pm 3,7$ до $40,5 \pm 4,4$ мг/дл, $P > 0,05$) та 15% (від $43,2 \pm 3,7$ до $40,5 \pm 4,4$ мг/дл, $P > 0,05$) меншими відповідно, в той час як в контрольній групі вони продовжували прогресивно зростати до кінця експерименту.

3.4 Дослідження наявності та характеру взаємозв'язків між компонентами МС, відтвореного в експериментальній моделі на кролях

Результати проведеного парного кореляційного аналізу свідчать про наявність у кролів, які утримувались протягом 8 тижнів на ліпідній дієті прямої вірогідної залежності між вмістом в крові ВЖК та показниками активності запального процесу, а саме рівнем СРП ($r = 0,47$, $P < 0,05$), вмістом МДА в моноцитах крові ($r = 0,25$, $P < 0,05$) (Табл.3.4.1.). Наявність такого зв'язку свідчить про важливу роль ВЖК в запуску активації запальних клітин крові та розвитку системного запалення. Крім того, виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ВЖК та розвитком окремих

компонентів МС: рівнем в крові глюкози ($r = 0,34$), HbA_{1c} ($r = 0,38$, $P < 0,05$), ТГ ($r = 0,39$, $P < 0,05$), вираженості зростання індексу атерогенності ($r = 0,3$), активності АПФ ($r = 0,24$), вмісту ХС у ММ ($r = 0,42$, $P < 0,05$), ТГ у ММ ($r = 0,36$), ТГ в ЦІК ($r = 0,42$, $P < 0,05$). Сильний прямий 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 мишачих макрофагах та ЦІК як показників атерогенної та імуногенної модифікації ЛП ($r = 0,9$, $P < 0,001$). Пряма кореляційна залежність встановлена між вмістом ТГ у крові піддослідних тварин і рівнем в крові глюкози ($r = 0,42$, $P < 0,05$) та HbA_{1c} ($r = 0,7$, $P < 0,01$), ІА ($r = 0,78$, $P < 0,001$).

Таблиця.3.4.1

Коефіцієнт кореляції між основними компонентами синдрому ІР, відтвореного шляхом утримання кролів на високо жировій дієті

	СРП	ТГ	ВЖК	HbA _{1c}
СРП		0,87	0,47	0,74
ТГ	0,87		0,39	0,69
ВЖК	0,47	0,39		0,38
HbA _{1c}	0,74	0,7	0,38	
ЛПВЩ	-0,29	-0,31	-0,2	-0,59
Глюкоза	0,62	0,83	0,34	0,68
ТГ/ЛПВЩ	0,55	0,64	0,17	0,65
Акт. АПФ	-0,1	0	0,24	0,01
ХС у ММ	0,92	0,91	0,42	0,64
ТГ у ММ	0,92	0,9	0,36	0,62
ТГ в ЦІК	0,91	0,9	0,42	0,65
МДА МЦ	0,86	0,87	0,25	0,64

Результати парного кореляційного аналізу свідчать також про сильну пряму залежність між показниками активності системного запалення та

основними проявами МС. Сильна пряма залежність встановлена між рівнем СРП та активністю МЦ ($r = 0,86$, $P < 0,001$), вмістом у крові HbA1c ($r = 0,73$, $P < 0,001$), глюкози ($r = 0,6$, $P < 0,01$), ВЖК ($r = 0,43$, $P < 0,05$), а також індексом атерогенності ($r = 0,52$, $P < 0,01$). Встановлений також сильний прямий зв'язок між концентрацією в крові СРП та кількістю модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ ($r = 0,92$, $P < 0,001$), вмістом ТГ у ЦІК ($r = 0,91$, $P < 0,001$). Ці результати свідчать про роль системного запалення, як одного з патогенетичних факторів розвитку МС та реалізації його проатерогенної дії.

Отримані результати даного дослідження свідчать про розвиток у кролів, що утримувались на високоліпідній дієті, всього комплексу метаболічних змін, характерних для МС, які зумовлюють його проатерогенну дію. Дані отримані в результаті проведеного парного кореляційного аналізу свідчать про наявність взаємозв'язків між усіма компонентами синдрому ІР та про наявність незалежного зв'язку кожного з компонентів синдрому з показниками атерогенності та імуногенності ЛП крові, що спричинює сумачію їх ефектів і реалізується у вираженій проатерогенній дії МС.

Таким чином, перебування тварин на високоліпідній дієті призводило до вираженої активації запального процесу та збільшення інтенсивності оксидативного стресу паралельно тривалості дослідження, про що свідчило прогресивне зростання вмісту СРП, МДА в моноцитах та плазми крові, АПФ, на кожному етапі експерименту. Зростання активності системного запалення супроводжувалось розвитком каскаду метаболічних реакцій характерних для МС в вигляді порушення вуглеводного, ліпідного обмінів та підвищення атерогенного потенціалу плазми крові. Застосування препарату СЕТ як в режимі попередження, так і в режимі лікування паралельно з утриманням тварин на високоліпідній дієті призводило до вираженого пригнічення системного запалення та ОС, активності ренін-ангіотензинової системи і послаблення імунної реактивності. Це супроводжувалось відновленням чутливості тканин до інсуліну, суттєвою нормалізацією ліпідного та

ліпопротеїнового складу крові, послабленням атерогенної та імуногенної модифікації ЛП. Вираженість ефекту препаратів СЕТ зростала паралельно тривалості дослідження та визначалась терміном його застосування.

Було встановлено зв'язок між інтенсивністю запального процесу та вираженістю чутливості тканин до інсуліну, а також іншими компонентами синдрому ІР, а саме дисліпідемією, атерогенністю плазми крові, які зберігались на фоні застосування протизапальної терапії. Ці дані дозволяють оцінювати комплексний вплив препаратів СЕТ в умовах МС за змінами показників запального процесу, таких як СРП, без визначення вираженості впливу на окремі його компоненти.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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, підготувала дані до друку).*

2. 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.

3. 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).*

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ

3.1 Оцінка клінічних даних, запального, метаболічного статусу та вираженості атерогенного потенціалу плазми крові у хворих з МС в поєднанні з ОА.

При проведенні фізикального обстеження хворі основної групи (МС в поєднанні з ОА), а також обидві контрольні групи характеризувались підвищеним рівнем маси тіла (рівень ІМТ в групі МС в поєднанні з ОА становив $31,91 \pm 0,57$ кг/м, в порівнянні з $31,124 \pm 0,75$ кг/м² в групі ОА, та $32,53 \pm 0,71$ кг/м² в групі МС, $P > 0,05$) та вірогідно не відрізнялись між собою. Вірогідних міжгрупових відмінностей не було встановлено і при вимірюванні співвідношення талія-стегна: так середній рівень цього показника в основній групі становив $0,90 \pm 0,02$ см для жінок та $1,03 \pm 0,02$ см для чоловіків, в групі МС - $0,93 \pm 0,02$ см та $1,05 \pm 0,02$ см у жінок та чоловіків відповідно ($P > 0,05$), $0,92 \pm 0,01$ см та $1,04 \pm 0,01$ у жінок та чоловіків відповідно в групі ОА ($P > 0,05$). Крім того, в групі поєднанні МС з ОА та в групі МС було виявлено підвищення середнього рівню систолічного АТ до $136,01 \pm 2,52$ мм.рт.ст та до $137,54 \pm 3,04$ мм.рт.ст ($P > 0,05$). В групі ОА рівень систолічного АТ також перевищував нормальне значення, проте в меншій мірі, та становив $134,55 \pm 3,73$ мм рт.ст ($P > 0,05$).

Хворі з поєднанням МС та ОА та хворі обох контрольних груп при первинному обстеженні характеризувались високою активністю системного запального процесу та інтенсивністю вільнорадикальних реакцій в порівнянні зі здоровими особами. В той же час в групі хворих з поєднанням МС та ОА

вираженість імунзапального процесу була більшою ніж в групі як ОА, так і МС (Табл.4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Показники активності системного запалення в основній групі (МС та ОА) в першій (МС) та другій (ОА) контрольних групах на початковому етапі дослідження.

Показник		Здорові	МС та ОА (основна група)	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
СРП мг/л	M $\pm$ m	1,25 $\pm$ 0,1	6,53 $\pm$ 0,61	3,7 $\pm$ 0,24	5,01 $\pm$ 0,43
	P		<0,001	<0,001	<0,001
	P1			<0,05	>0,05
МДА МЦ мкмоль/мг білка	M $\pm$ m	1,21 $\pm$ 0,09	3,59 $\pm$ 0,11	2,31 $\pm$ 0,09	2,78 $\pm$ 0,08
	P		<0,001	<0,001	<0,001
	P1			<0,05	>0,05
МДА сир. мкмоль/л	M $\pm$ m	0,89 $\pm$ 0,05	3,13 $\pm$ 0,17	2,49 $\pm$ 0,09	2,97 $\pm$ 0,08
	P		<0,001	<0,001	<0,001
	P1			<0,05	>0,05
Акт.АПФ мккат/л	M $\pm$ m	16,12 $\pm$ 2,77	45,4 $\pm$ 2,56	30,18 $\pm$ 1,97	38,61 $\pm$ 2,18
	P		<0,001	<0,001	<0,001
	P1			<0,05	<0,05
Акт.Каталази мккат/л	M $\pm$ m	10,11 $\pm$ 0,38	6,99 $\pm$ 0,17	8,47 $\pm$ 0,28	7,74 $\pm$ 0,21
	P		<0,001	<0,001	<0,001
	P1			<0,001	<0,01

Примітки: P – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; P1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

Так концентрація СРП в крові у хворих з МС в поєднанні з ОА перевищувала цей показник у групі з МС на 77% ($6,53 \pm 0,61$ мг/л в порівнянні з $3,7 \pm 0,24$ мг/л в групі МС, $P < 0,05$), у групі ОА на 31% ($6,56 \pm 0,82$ мг/л в порівнянні з $5,01 \pm 0,43$ мг/л в групі ОА, $P > 0,05$) та в середньому в 5 разів в порівнянні з середнім показником у здорових ($6,53 \pm 0,61$ мг/л в порівнянні з $1,25 \pm 0,1$ мг/л в групі здорових, $P < 0,001$)

Разом з тим, у досліджуваних хворих було виявлено високу активність МЦ крові, про що свідчив в 2,9 разів більший вміст МДА в МЦ в порівнянні зі здоровими особами ($3,59 \pm 0,11$ мкмоль/мг білка порівняно з $1,21 \pm 0,09$ мкмоль/мг білка в групі здорових, $P < 0,001$). Крім того у хворих з поєднанням МС та ОА активність моноцитів була на 27% вищою ($3,52 \pm 0,11$ мкмоль/мг білка порівняно з $2,78 \pm 0,08$ мкмоль/мг білка в групі ОА, $P > 0,05$) та 52% вищою ($3,52 \pm 0,11$ мкмоль/мг білка порівняно з $2,31 \pm 0,09$ мкмоль/мг білка в групі МС, $P < 0,05$) ніж у групах МС та ОА відповідно. Ці зміни в усіх групах хворих поєднувались з високою інтенсивністю оксидативного стресу. Концентрація МДА, як кінцевого продукту вільнорадикальних реакцій, в сироватці крові хворих з МС та ОА перевищувала нормальний рівень в 3,5 рази ($3,13 \pm 0,17$ мкмоль/л у порівнянні з $0,89 \pm 0,05$ мкмоль/л в групі здорових, $P < 0,001$) та вірогідно не відрізнялась від його значення у хворих групи ОА ($2,97 \pm 0,09$ мкмоль/л у порівнянні з $0,89 \pm 0,05$ мкмоль/л в групі здорових, $P < 0,001$), тоді як в групі МС вміст МДА в сироватці був підвищений в меншій мірі та становив на 26% менше рівня основної групи ($2,31 \pm 0,09$ мкмоль/л в групі МС в порівнянні з $3,13 \pm 0,17$ мкмоль/л в групі МС та ОА, $P < 0,05$).

На фоні підвищеної активності вільнорадикальних реакцій та розвитку оксидативного стресу у досліджених хворих встановлено в середньому на 30% нижчу від нормального значення активність каталази крові ($6,99 \pm 0,17$ в порівнянні з $10,11 \pm 0,38$ мккат/л у здорових, $P < 0,001$), що характеризувало пригнічення механізмів антиоксидантного захисту. В групах контролю активність каталази також була зниженою, проте спостерігалось її часткове

збереження в порівнянні з групою МС в поєднанні з ОА – на 10% та 18% в групі ОА та групі МС відповідно ($7,74 \pm 0,21$ мккат/л в групі ОА та $8,47 \pm 0,28$ мккат/л в групі МС порівняно з $6,98 \pm 0,08$ мккат/л в групі МС та ОА, $P < 0,01$).

Як в основній групі, так і в обох контрольних групах було виявлено підвищення активності АПФ, яке було найбільш виражене в групі МС та ОА (на 183%, від $16,12 \pm 2,77$ до $45,4 \pm 2,56$ мккат/л, $P < 0,001$), дещо менше в групі ОА (на 140%, до $38,61 \pm 2,18$ мккат/л, $P < 0,001$) та групі МС (на 87%, до $30,18 \pm 1,97$ мккат/л, $P < 0,001$), що опосередковано свідчило про зростання концентрації ангіотензину II та його прозапальної та мітогенної дії.

При оцінці показників обміну вуглеводів було встановлено, що у хворих основної групи та обох контрольних спостерігались ознаки перманентної гіперглікемії (табл.4.2, рис.4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Порівняльна характеристика метаболічного статусу у хворих основної групи (МС в поєднанні з ОА) та контрольних груп на початковому етапі дослідження.

Показник		Здорові	ОА та МС	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
Глюкоза, ммоль/л	$M \pm m$	$4,33 \pm 0,14$	$6,87 \pm 0,21$	$6,03 \pm 0,22$	$5,58 \pm 0,19$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1			$< 0,05$	$< 0,001$
HbA1c, мкмоль фруктози/г Hb	$M \pm m$	$4,00 \pm 0,09$	$6,01 \pm 0,18$	$5,63 \pm 0,17$	$5,16 \pm 0,15$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1		$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примітки: P – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; P1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

Середній рівень глюкози в крові натще був вірогідно підвищеним у хворих контрольної групи ОА - на 29% ($5,58 \pm 0,19$ ммоль/л у хворих на ОА в

порівнянні з $4,33 \pm 0,14$ ммоль/л у здорових, $P < 0,001$), на 39% - в контрольній групі МС ($6,03 \pm 0,22$ ммоль/л у групі МС в порівнянні з $4,33 \pm 0,14$ у здорових, $P < 0,001$), та особливо виражено - більш ніж на 50% в групі поєднання МС та ОА ($6,87 \pm 0,21$ ммоль/л в основній групі порівняно з $4,33 \pm 0,14$ ммоль/л у здорових, $P < 0,001$). Перманентний характер порушень гомеостазу глюкози підтверджувався підвищенням більш як на 40 % вмістом в крові HbA1c в основній групі та групі МС ($6,01 \pm 0,18$ мкмоль фруктози/г Hb в основній групі та $5,63 \pm 0,17$ мкмоль фруктози/г Hb в групі МС в порівнянні з $4,00 \pm 0,09$ мкмоль фруктози/г Hb у здорових, $P < 0,001$). В контрольній групі ОА рівень HbA1c був підвищеним в меншій мірі, проте вірогідно перевищував нормальне значення на 29% ($P < 0,001$).

Порушення обміну глюкози в основній та контрольних групах супроводжувалось наявністю гіперурикемії, вираженість якої зростала при поєднанні МС та ОА в основній групі ($343,9 \pm 13,74$ мкмоль/л в порівняно з $275,4 \pm 15,4$ мкмоль/л у здорових осіб, $P < 0,001$)

Поряд з описаними змінами, хворі основної та обох контрольних груп характеризувались порушеннями ліпідного обміну з розвитком дисліпідемії. Рівень ТГ в крові був на 95% перевищував значення у здорових в групі МС та ОА та 53% - в групі МС ($2,77 \pm 0,2$ ммоль/л в основній групі та $2,18 \pm 0,19$ ммоль/л в групі МС в порівнянні з $1,42 \pm 0,09$ ммоль/л у здорових осіб, $P < 0,001$). В групі контролю хворих на ОА рівень ТГ вірогідно перевищував середнє значення у здорових осіб на 43% ($2,03 \pm 0,12$ ммоль/л в групі МС в порівнянні з $1,42 \pm 0,09$ ммоль/л у здорових осіб, $P < 0,001$). Аналогічно по вираженості та вірогідності більш високим був вміст ХС ЛПДНЩ. (Таб. 4.1.3).

Рівень ХС ЛПНЩ був практично в рівній мірі підвищений в основній групі та групі МС та становив на 33% та 29% більше значення у здорових ($3,95 \pm 0,16$ ммоль/л в основній групі та $3,86 \pm 0,14$ ммоль/л в групі МС порівняно з $2,99 \pm 0,14$ ммоль/л у здорових осіб, $P < 0,001$), тоді як в групі ОА цей показник

був дещо нижчим, проте значимо відрізнявся від середнього рівня у здорових (на 17%, $P < 0,05$).

Таблиця 4.1.3

Порівняльна характеристика метаболічного статусу у хворих основної групи (МС в поєднанні з ОА) та контрольних груп на початковому етапі дослідження.

Показник		Здорові	ОА та МС	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
ТГ, ммоль/л	$M \pm m$	$1,42 \pm 0,09$	$2,77 \pm 0,2$	$2,18 \pm 0,19$	$2,03 \pm 0,12$
	P P1		$<0,001$	$<0,001$ $<0,05$	$<0,001$ $<0,05$
ХС, ммоль/л	$M \pm m$	$5,0 \pm 0,22$	$6,13 \pm 0,21$	$5,82 \pm 0,12$	$5,58 \pm 0,14$
	P P1		$<0,001$	$<0,05$ $>0,05$	$<0,05$ $<0,05$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$M \pm m$	$0,65 \pm 0,02$	$1,26 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,06$
	P P1		$<0,001$	$<0,01$ $>0,05$	$<0,05$ $<0,05$
ЛПВЩ, ммоль/л	$M \pm m$	$1,37 \pm 0,07$	$0,94 \pm 0,02$	$0,97 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,05$
	P P1		$<0,001$	$<0,001$ $>0,05$	$<0,01$ $<0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	$M \pm m$	$2,99 \pm 0,14$	$3,95 \pm 0,16$	$3,86 \pm 0,14$	$3,53 \pm 0,15$
	P P1		$<0,001$	$<0,001$ $>0,05$	$<0,05$ $<0,05$
Апо А, мг/л	$M \pm m$	$136,2 \pm 7,5$	$81,25 \pm 3,39$	$97,3 \pm 4,8$	$103,3 \pm 5,4$
	P P1		$<0,001$	$<0,001$ $<0,05$	$<0,001$ $<0,01$
Апо В, мг/л	$M \pm m$	$98,1 \pm 3,2$	$125,5 \pm 3,3$	$117,1 \pm 3,1$	$113,2 \pm 2,4$
	P P1		$<0,001$	$<0,001$ $<0,05$	$<0,001$ $<0,05$

Примітки: P – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; P1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

На етапі первинного обстеження у хворих усіх груп спостерігався знижений вміст ХС ЛПВЩ в крові, мінімальні значення якого виявлялись в групі з поєднанням МС та ОА (на 31% менше в порівнянні зі здоровими, $0,94 \pm 0,02$ ммоль/л порівняно з $1,37 \pm 0,07$ ммоль/л у здорових, $P < 0,001$). В групі МС та в групі ОА концентрація ХС ЛПВЩ становила на 29% та 18% менше нормального значення ($0,97 \pm 0,03$ та $1,12 \pm 0,05$ ммоль/л порівняно з $1,37 \pm 0,07$ ммоль/л у здорових, $P < 0,01$).

Характерним для досліджених хворих було помірне підвищення рівня загального ХС, який перевищував середнє значення у здорових осіб на 19% в групі МС та ОА ($6,13 \pm 0,21$ ммоль/л в порівнянні з $5,0 \pm 0,22$ ммоль/л, $P < 0,001$), на 15% в групі МС ($P < 0,05$) та на 12% в групі ОА ($P < 0,05$). Проатерогенний характер дисліпідемії у хворих підтверджувався більш високим вмістом апоВ, який в групі МС був збільшений на 21% ($117,1 \pm 3,1$ мг/л в порівнянні з $98,1 \pm 3,23$ у здорових, $P < 0,001$), в групі ОА – на 18% ($113,2 \pm 2,4$ мг/л в порівнянні з $98,1 \pm 3,23$ у здорових, $P < 0,001$), та досягав максимального значення в основній групі з перевищенням середнього показника у здорових осіб на 29% ($125,5 \pm 3,3$ мг/л в порівнянні з $98,1 \pm 3,23$ у здорових, $P < 0,001$). Разом з цим, у хворих в контрольних та, особливо, в основній групах спостерігалось пригнічення антиатерогенних механізмів, що проявлялось на 40% зниженим вмістом апоА-1 в групі поєднання МС та ОА ($81,25 \pm 3,39$ мг/л у порівнянні з $136,2 \pm 7,52$ мг/л у здорових осіб, $P < 0,001$), а також на 29% і 24% більш низькими його рівнями в групах МС і ОА відповідно ($97,3 \pm 4,8$ та $103,3 \pm 5,4$ мг/л в групі МС та групі ОА відповідно в порівнянні з $136,2 \pm 7,52$ мг/л у здорових осіб, $P < 0,05$).

Поєднання високої активності системного запалення з порушенням обміну вуглеводів та ліпідів у досліджених хворих закономірно призводило до підвищення атерогенного потенціалу плазми крові, про що судили по підвищеній активності процесів модифікації ЛП (Табл. 4.1.3).

Найвища концентрація модифікованих ХС ЛПНЩ спостерігалась у хворих з поєднанням комплексу метаболічних порушень, в вигляді МС з ОА, так вміст ХС у ММ після інкубації з плазмою цих хворих перевищував нормальний показник більш ніж в 2 рази ($220,66 \pm 7,83$ мкг/мг білка в порівнянні з $101,1 \pm 3,6$ мкг/мг білка у здорових, $P < 0,001$).

Таблиця 4.1.3

Показники проатерогенного та імуногенного потенціалу плазми крові у хворих основної групи (МС в поєднанні з ОА), груп контролю, та у здорових осіб на початковому етапі дослідження.

Показник		Здорові	ОА та МС (основна група)	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
ХС ЦІК мг/дл	$M \pm m$	$12,8 \pm 0,80$	$68,39 \pm 2,79$	$51,43 \pm 3,89$	$49,32 \pm 3,11$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1			$< 0,05$	
ТГ ЦІК мг/дл	$M \pm m$	$10,3 \pm 0,60$	$57,44 \pm 1,43$	$44,56 \pm 3,03$	$37,11 \pm 2,45$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1			$< 0,05$	$< 0,05$
ХС ММ мкг/мг білка	$M \pm m$	$101,1 \pm 3,6$	$220,66 \pm 7,83$	$184,5 \pm 5,48$	$175,3 \pm 6,14$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1			$< 0,001$	$< 0,001$
ТГ ММ мкг/мг білка	$M \pm m$	$38,7 \pm 1,2$	$221,88 \pm 8,10$	$184,2 \pm 6,74$	$147,6 \pm 5,67$
	P		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P1			$< 0,001$	$< 0,001$

Примітка: P – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; P1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

Хворі з ізольованим МС та ізольованим ОА також характеризувались високою активністю процесів модифікації ліпідів, про що судили по

збільшенню вмісту ХС в ММ на 82% та 73% відповідно ($184,5 \pm 5,48$ та $175,3 \pm 6,14$ мкг/мг білка в групі МС та групі ОА відповідно порівняно з $101,1 \pm 3,6$ мкг/мг білка у здорових осіб, $P < 0,001$). Ще більш значним було підвищення рівня у плазмі крові модифікованих ЛПДНЩ: вміст ТГ в ММ в хворих основної групи був вищим в 5,7 разів відносно групи здорових ($221,88 \pm 8,10$ мкг/мг білка в порівнянні з $38,7 \pm 1,2$ мкг/мг білка, $P < 0,001$), на 18% перевищував значення в контрольній групі МС ($184,2 \pm 6,74$ мкг/мг білка в групі МС в порівнянні з $217,31 \pm 8,06$ мкг/мг білка в основній групі, $P < 0,001$) та на 47% був більшим в порівнянні з групою ОА ($147,6 \pm 5,67$ мкг/мг білка в групі ОА в порівнянні з $217,31 \pm 8,06$ мкг/мг білка в основній групі, $P < 0,001$).

Висока активність системного запального процесу у хворих з МС в поєднанні з ОА супроводжувалась наявністю вираженої імунної реакції по гуморальному типу, що проявлялось в високій концентрації ЦІК ($387,56 \pm 7,89$ мг/дл в порівнянні з $205,53 \pm 17,21$ мг/дл у здорових осіб, $P < 0,001$) та збільшенням в них фракцій середніх та дрібних ЦІК, які характеризуються найбільш вираженим прозапальним потенціалом. Концентрація середніх ЦІК перевищувала показник у здорових на 55% ($131,63 \pm 8,1$ мг/дл в порівнянні з $85,12 \pm 6,32$ мг/дл, $P < 0,001$), дрібних ЦІК – на 79% ($366,6 \pm 7,89$ мг/дл в порівнянні з $205,53 \pm 17,21$ мг/дл у здорових осіб, $P < 0,001$), концентрація крупних ЦІК була збільшена всередньому на 61% ($30,7 \pm 2,1$ мг/дл в порівнянні з $19,09 \pm 1,78$ мг/дл у здорових, $P < 0,001$). Разом з цим, як в основній групі, так і в групах контролю спостерігалось значне підвищення вмісту ХС та ТГ в ЦІК, що було свідченням наявності підвищеної аутоантигенності у модифікованих ЛП. Так вміст ХС ЦІК у хворих з МС в поєднання з ОА перевищував показники у здорових більш ніж в 5 разів ($68,39 \pm 2,79$ мг/дл у досліджених хворих порівняно з $12,8 \pm 0,80$ мг/дл у здорових осіб, $P < 0,001$). Разом з тим, в обох контрольних групах вміст ХС в ЦІК також був підвищений, хоча і в меншій мірі, та був 4 рази більшим в групі МС ($P < 0,001$) і в 3,9 разів – в групі ОА ($P < 0,001$) при порівнянні зі здоровими особами. Ще в більшій мірі був

збільшений вміст ТГ в ЦІК, який в групі МС в поєднанні з ОА перевищував нормальне значення більш ніж в 5,5 разів ($57,44 \pm 2,43$ мг/дл у досліджених хворих порівняно з $10,3 \pm 0,60$ мг/дл у здорових осіб, $P < 0,001$) та було на 28% та 54% більшим значення показника в групах контролю – групи МС та групи ОА відповідно ($P < 0,05$) (рис. 4.1).

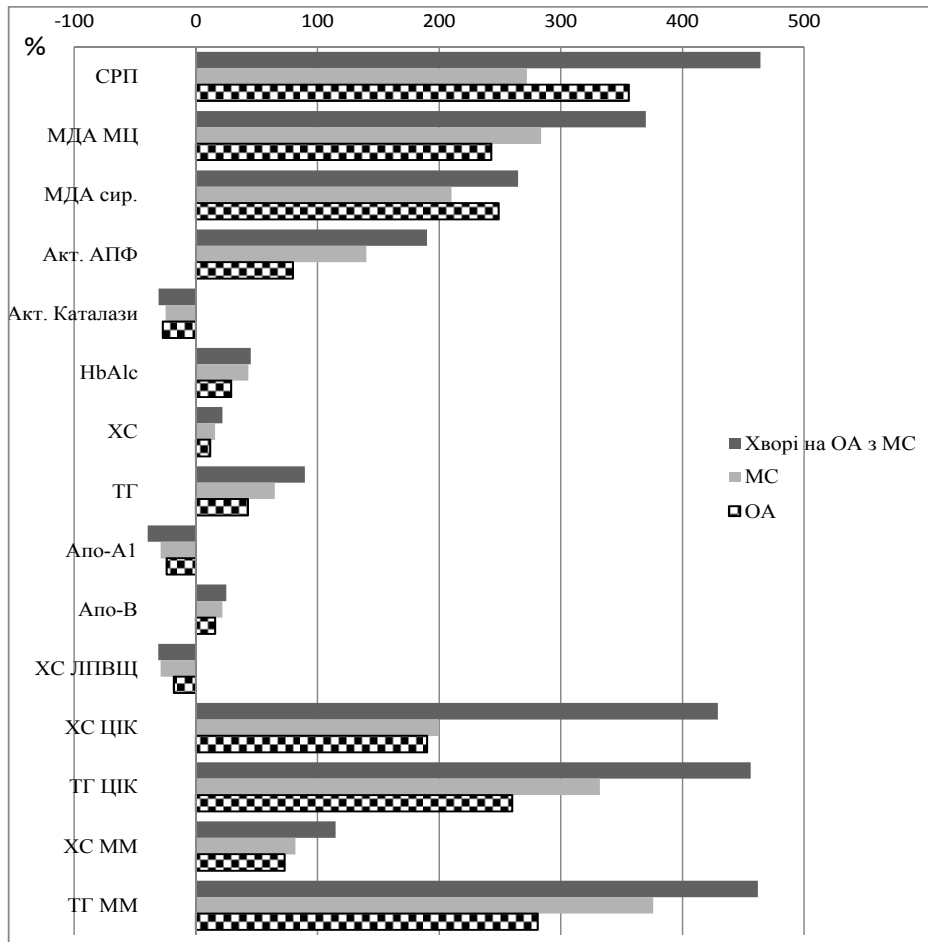


Рис.1 Характеристика прозапального, метаболічного статусів та атерогенності плазми крові у хворих з МС в поєднанні з ОА на початковому етапі дослідження.

Примітки: За 0 на графіку взято 100% значення у здорових осіб.

Таким чином, результати первинного лабораторного обстеження хворих з поєднанням МС та ОА при їх порівнянні з групами контролю свідчили про більш високу активність системного запального процесу з значною інтенсивністю вільнорадикальних реакцій, вираженим аутоімунним компонентом та зниженням активності антиоксидантних процесів в крові в групі коморбідності. До того ж в усіх досліджених хворих, а особливо виражено в групі МС в поєднанні з ОА, виявлено ознаки порушень обміну вуглеводів, наявність проатерогенної дисліпідемії, гіперурикемії. Метаболічні порушення в умовах підвищеної активності системного запалення характеризувались високим атерогенним потенціалом внаслідок зростання вмісту в плазмі крові модифікованих ЛП та наявністю аутоімунних властивостей, про що судили за, вмістом ХС та ТГ в ЦІК.

4.2 Характеристика структурно-функціонального стану периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА

Згідно отриманих результатів дуплексного сканування периферичних артерій, у досліджених хворих встановлено наявність виражених ознак функціонального та структурного ремоделювання стінки магістральних та периферичних артерій, які свідчили про наявність початкового етапу їх атеросклеротичного ураження. Хоча результати вимірювання діаметру ПА у хворих основної групи, обох контрольних груп та здорових осіб вірогідно не відрізнялись ($3,90 \pm 0,05$ мм в основній групі, $3,94 \pm 0,06$ мм в групі МС та $3,87 \pm 0,07$ мм в групі ОА в порівнянні з $3,83 \pm 0,07$ мм здорових осіб, $P > 0,05$), при визначенні швидкісних характеристик потоку крові визначено зменшення пікової систолічної швидкості (V_{ps}) в групі поєднання МС та ОА на 15% ($53,52 \pm 1,40$ см/с в порівнянні з $63,02 \pm 1,18$ у здорових, $P < 0,001$). В контрольних групах показник V_{ps} також був зниженим: в більшій мірі в групі МС - на 9% ($57,13 \pm 1,7$ см/с, $P < 0,05$), та дещо менше в групі ОА – на 7% ($58,43 \pm 1,89$ см/с, $P > 0,05$). При вимірюванні кінцевої діастолічної швидкості (V_{ed}) в контрольних групах вірогідної різниці при порівнянні зі здоровими не

спостерігалось ($9,52 \pm 0,62$ см/с в групі МС та $8,89 \pm 0,54$ см/с в групі ОА порівняно з $10,2 \pm 0,7$ см/с у здорових, $P > 0,05$), проте в групі МС в поєднанні з ОА було визначено на 30% більш низький його показник ($7,19 \pm 0,18$ см/с в порівнянні з $10,2 \pm 0,7$ у здорових, $P < 0,001$).

Результати проведеної проби з реактивною гіперемією як у хворих обох контрольних груп, так і ще більш виражено, в основній групі свідчили про зниження функціональних можливостей ендотелію на рівні крупних та дрібних артерій. Так, дилататорна відповідь плечової артерії після компресії манжеткою сфігмоманометра у групі пацієнтів з МС була вірогідно меншою в порівнянні зі здоровими особами на 37% ($7,63 \pm 0,41\%$ в порівнянні з $12,18 \pm 0,36\%$ у здорових, $P < 0,001$), в групі ОА – на 31% ($8,4 \pm 0,6\%$ в порівнянні з $12,18 \pm 0,36\%$ у здорових, $P < 0,001$) і становила лише 44% нормального значення в групі МС в поєднанні з ОА ($5,32 \pm 0,41\%$ в порівнянні з $12,18 \pm 0,36\%$ у здорових, $P < 0,001$). Зниження ефективності ендотелій-залежних механізмів в ПА підтверджувалось більш низьким рівнем інтегрального показника – коефіцієнта чутливості артеріальної стінки до напруження зсуву на ендотелії. Так, в контрольних групі МС та групі ОА цей показник був знижений 27% та 30% відповідно ($0,072 \pm 0,004$ в групі МС та $0,070 \pm 0,004$ в групі ОА в порівнянні з $0,099 \pm 0,003$ у здорових, $P < 0,001$). Як і при оцінці дилатації ПА, поєднання МС та ОА у досліджених хворих супроводжувалось більш вираженим пригніченням ендотелій-залежних механізмів, про що свідчило ще більш виражене зниження у них коефіцієнту чутливості до напруження зсуву – на 17% порівняно з групою МС ($P > 0,05$), на 14% порівняно з групою ОА ($P > 0,05$) та в середньому на 44% порівняно зі значенням у здорових ($0,066 \pm 0,006$ в порівнянні з $0,099 \pm 0,003$ у здорових, $P < 0,001$) (Таб. 4.2.1, Рис.4.2.).

Крім того, при вимірювання швидкісних показників кровотоку в плечовій артерії після декомпресії манжеткою сфігмоманометра у пацієнтів відмічався знижений приріст V_{ps} ПА та V_{ed} ПА.

Таблиця 4.2.1

Порівняльна характеристика кровотоку в ПА при проведенні манжетової проби в основній групі (МС в поєднанні з ОА), в групі МС та групі ОА.

Показник		Здорові	ОА та МС	МС	ОА
D0, мм	M $\pm$ m	3,83 $\pm$ 0,07	3,90 $\pm$ 0,05	3,94 $\pm$ 0,06	3,87 $\pm$ 0,07
	P P1		>0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
D1, мм	M $\pm$ m	4,29 $\pm$ 0,07	4,10 $\pm$ 0,06	4,24 $\pm$ 0,07	4,19 $\pm$ 0,08
	P P1		<0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
ЕЗВД, %	M $\pm$ m	12,18 $\pm$ 0,36	5,32 $\pm$ 0,41	7,63 $\pm$ 0,41	8,4 $\pm$ 0,6
	P P1		<0,001	<0,001 <0,001	<0,001 <0,001
Vps ПА см/с	M $\pm$ m	63,02 $\pm$ 1,18	53,52 $\pm$ 1,40	57,33 $\pm$ 1,7	58,43 $\pm$ 1,89
	P P1		<0,001	<0,05 >0,05	>0,05 >0,05
Vps ПА під час РГ, см/с	M $\pm$ m	153,12 $\pm$ 4,3	103,98 $\pm$ 4,4	125,9 $\pm$ 4,64	137,3 $\pm$ 5,65
	P P1		<0,001	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001
Ved ПА, см/с	M $\pm$ m	10,2 $\pm$ 0,7	7,19 $\pm$ 0,19	9,52 $\pm$ 0,62	8,89 $\pm$ 0,54
	P P1		<0,001	>0,05 <0,01	>0,05 <0,05
Ved ПА, під час РГ, см/с	M $\pm$ m	16,92 $\pm$ 1,3	9,04 $\pm$ 0,22	12,72 $\pm$ 1,51	13,39 $\pm$ 1,4
	P P1		<0,001	<0,05 >0,05	<0,05 <0,05
К	M $\pm$ m	0,099 $\pm$ 0,003	0,066 $\pm$ 0,006	0,072 $\pm$ 0,004	0,070 $\pm$ 0,004
	P P1		<0,001	<0,001 >0,05	<0,001 >0,05

Примітки: Р – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; Р1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

В групі хворих МС середня величина приросту V_{ps} становила 69 см/с, що становило 84% приросту у здорових (від $57,13 \pm 1,7$ см/с до $125,9 \pm 4,64$ см/с, $P < 0,001$). В групі ОА приріст був зменшений - на 12% (від $58,43 \pm 1,89$ см/с до $137,3 \pm 5,65$ см/с, $P < 0,001$) при порівнянні зі здоровими, тоді як в основній групі було встановлено виражене зниження приросту V_{ps} на 34% (від $53,52 \pm 1,40$ см/с до $103,98 \pm 4,4$ см/с, $P < 0,001$). Ще в більшій мірі був зменшений приріст V_{ed} , який в групі здорових був рівним 6,7 м/с (від $10,2 \pm 0,7$ до $16,9 \pm 1,3$ м/с, $P < 0,001$), а в групі коморбідного поєднання МС та ОА хворих був зменшений на 60% та досяг тільки 1,85 см/с ($7,24 \pm 0,21$ см/с до $9,15 \pm 1,95$ см/с, $P < 0,001$). В контрольних групах приріст V_{ed} також був нижчим при порівнянні зі здоровими (на 48% та 24% в групі МС та групі ОА відповідно, $P < 0,05$), проте це зниження було менш вираженим та вірогідно відрізнялось від такого в основній групі. Наведені дані свідчать про наявність у досліджених хворих порушення ендотелій-опосередкованих механізмів дилатації ПА, що проявлялось в умовах реактивної гіперемії менш вираженим розширенням її просвіту у відповідь на гемодинамічний удар та зниженою чутливістю до напруження зсуву, а також більш дрібних артерій ПА, про що судили за вірогідно меншим приростом V_{ps} та V_{ed} в ПА в цих умовах.

Разом з цим у досліджених хворих спостерігались зміни структури стінки загальної сонної артерії (ЗСА), що проявлялося двостороннім її потовщенням КІМ та порушенням диференціації її шарів як в основній групі, так і в обох контрольних. Товщина КІМ в групі МС в поєднанні з ОА була на 33% більшою в правій ЗСА ($0,96 \pm 0,02$ мм в основній групі порівняно з $0,72 \pm 0,025$ мм у здорових, $P < 0,001$) та на 29% - в лівій ЗСА ($0,99 \pm 0,02$ мм в основній групі порівняно з $0,77 \pm 0,031$ мм у здорових, $P < 0,001$). Значення товщини КІМ в групі МС та групі ОА також були більшими при порівнянні зі здоровими особами, проте в меншій мірі (Таб. 4.2.2).

Після проведення оцінки діаметру ЗСА вірогідних міжгрупових відмінностей не було встановлено. При порівняльному аналізі швидкісних

характеристик кровотоку в ЗСА значення V_{ps} та V_{ed} в групі МС та в групі ОА вірогідно не відрізнялись від їх значень у здорових осіб.

Таблиця 4.2.2

Показники структурно-функціонального стану стану ЗСА у хворих на ОА та МС у порівнянні з показниками у здорових на початковому етапі дослідження.

Показник		Здорові	ОА та МС (основна група)	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
ТКІМ пр. Мм	$M \pm m$	0,72 $\pm$ 0,025	0,96 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,04	0,94 $\pm$ 0,03
	P		<0,001	<0,05	<0,01
	P1			>0,05	>0,05
ТКІМ лів. Мм	$M \pm m$	0,77 $\pm$ 0,031	0,98 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,04	0,93 $\pm$ 0,02
	P		<0,001	<0,001	<0,001
	P1		>0,05	>0,05	>0,05
V_{ps} пр. см/с	$M \pm m$	93,4 $\pm$ 4,7	82,6 $\pm$ 4,0	83,2 $\pm$ 4,6	87,4 $\pm$ 3,9
	P		<0,05	>0,05	>0,05
	P1			>0,05	>0,05
V_{ps} лів. см/с	$M \pm m$	95,01 $\pm$ 3,17	78,69 $\pm$ 3,94	85,6 $\pm$ 3,4	84,6 $\pm$ 5,1
	P		<0,05	<0,05	>0,05
	P1			>0,05	>0,05
V_{ed} пр. см/с	$M \pm m$	26,2 $\pm$ 1,7	20,97 $\pm$ 1,69	22,78 $\pm$ 1,52	22,32 $\pm$ 1,18
	P		<0,05	>0,05	>0,05
	P1			>0,05	>0,05
V_{ed} лів. см/с	$M \pm m$	24,4 $\pm$ 1,5	19,95 $\pm$ 1,21	22,43 $\pm$ 1,78	21,56 $\pm$ 1,47
	P		<0,01	>0,05	>0,05
	P1			>0,05	>0,05

Примітки: P – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; P1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

Проте в основній групі, на фоні поєднання МС та ОА спостерігалось статистично значимо менша V_{ps} на 12% та 17% справа та зліва відповідно

($82,6 \pm 4,0$ см/с та $78,69 \pm 5,94$ см/с, при її значенні $93,4 \pm 4,7$ см/с та $95,01 \pm 3,17$ см/с справа і зліва, відповідно, в групі здорових осіб ($P < 0,05$). Ще більше зниженою була Ved в ЗСА, яка в лівій ЗСА у хворих була нижчою на 18% ($19,95 \pm 1,21$ см/с в порівнянні з $24,4 \pm 1,5$ см/с в групі здорових, $P < 0,05$) та на 20% - в правій ЗСА ($20,97 \pm 1,94$ см/с в порівнянні з $26,2 \pm 1,7$ см/с в групі здорових, $P < 0,05$).

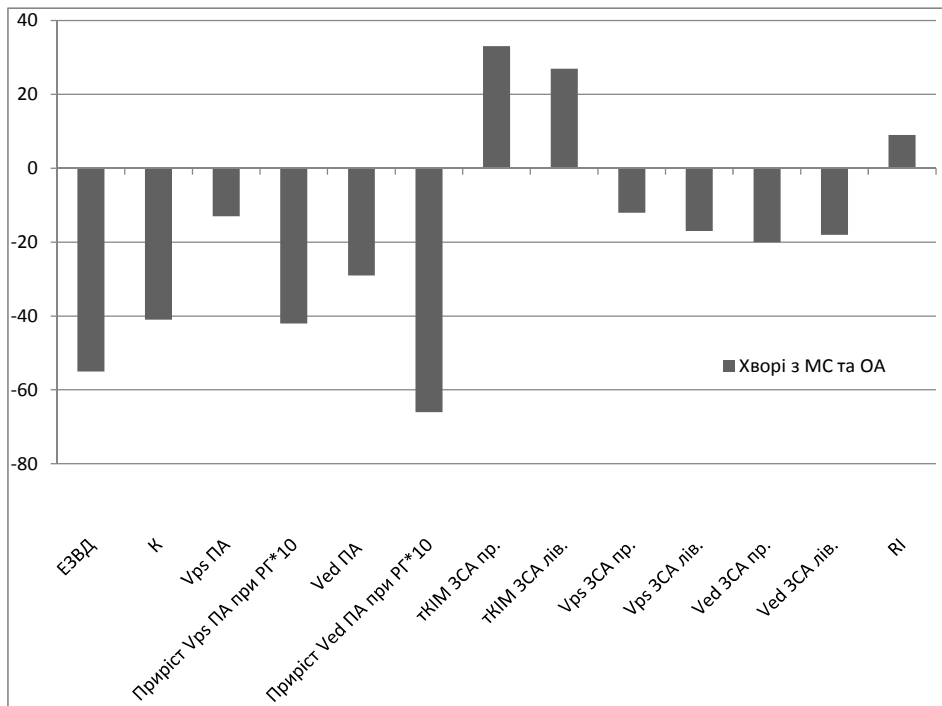


Рис. 4.2. Показники структурно-функціонального стану периферичних артерій у хворих основної групи (МС в поєднанні з ОА) на початковому етапі дослідження ($P < 0,05$).

Примітки: дані представлені у вісентовому еквіваленті по відношенню до даних у здорових осіб. За 0 на графіку взято 100% значення у здорових осіб.

Більш низькі швидкісні показники потоку крові в ЗСА поєднувались з підвищеним рівнем судинного опору в її басейні, і показник RI був в

середньому приблизно на 10% більшим високими порівняно зі здоровими особами ($0,790 \pm 0,04$ в порівнянні з $0,68 \pm 0,03$ в групі здорових осіб, $P < 0,05$).

Згідно отриманих результатів, значення КПІ у досліджених хворих обох контрольних груп, а також основної групи знаходилось в межах встановленої норми (від 0,9 до 1,4). Проте, при порівняльному аналізі показника КПІ встановлено вірогідно більш низьке його значення на обох ногах як у хворих в групі МС, в групі ОА, так і в групі з їх поєднанням ($P < 0,05$). Ці дані свідчили про початкове ремоделювання стінки магістральних артерій із зростанням її жорсткості, яке ще не мало самостійного клінічного значення (Таб.4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Порівняння показника КПІ в досліджених групах хворих на початковому етапі дослідження.

Показник		Здорові	ОА та МС (основна група)	МС (група контролю 1)	ОА (група контролю 2)
КПІ справа	$M \pm m$	$1,3 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,02$	$1,17 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,06$
	P		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P1			$> 0,05$	$> 0,05$
КПІ зліва	$M \pm m$	$1,28 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,05$
	P		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P1			$> 0,05$	$> 0,05$

Примітки: P – достовірність різниці в порівнянні з показниками у здорових; P1 – достовірність різниці в порівнянні з показниками основної групи (МС та ОА).

4.3 Оцінка наявності та характеру кореляційних зв'язків між показниками активності запалення, вираженості компонентів МС та структурно-функціональних порушень магістральних та периферичних артерій.

За результатами проведеного парного кореляційного аналізу у пацієнтів з ОА та супутнім МС встановлено чіткі взаємозв'язки між активністю системного запалення та вираженістю порушень, та, особливо, атерогенністю плазми крові (Таб.4.3.1).

Так встановлено сильний вірогідний зв'язок між активністю системного запалення та вираженістю порушень вуглеводного гомеостазу. Незважаючи на відсутність достовірної залежності між маркерами запалення та рівнем глюкози крові, виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією HbA1c та рівнем СРП ($r = 0,67$, $P < 0,01$), вмістом МДА МЦ ($r = 0,61$, $P < 0,01$), активністю АПФ ($r = 0,58$, $P < 0,01$), та зворотно кореляційну залежність з активністю каталази ($r = -0,5$).

Крім того, встановлено пряму кореляційну залежність між активністю запалення та порушеннями обміну ліпідів. Вірогідний зв'язок встановлений між вмістом СРП та рівнем ТГ крові ($r = 0,6$), відношенням ТГ до ХС ЛПВЩ ($r = 0,44$). Ще більш виражені та вірогідні зв'язки виявлено між маркерами запалення та високочутливими показниками обміну ліпідів. Так встановлено зворотній кореляційний зв'язок між вмістом апоА-1 та концентрацією СРП ($r = -0,55$, $P < 0,01$), активністю АПФ ($r = -0,6$, $P < 0,01$).

Пряма кореляційна залежність спостерігалась між вмістом апо В та рівнем СРП ($r = 0,87$), активністю АПФ ($r = 0,47$).

Особливо виражені та вірогідні зв'язки виявлено при проведенні парного кореляційного аналізу між показниками системного запалення та вмістом модифікованих ЛП крові. Так встановлено пряму залежність між рівнем СРП та вмістом ХС в ММ ($r = 0,73$, $P < 0,01$), вмістом ТГ в ММ ($r = 0,71$, $P < 0,01$). Про значення активності запалення в набутті ЛП аутоімунних властивостей свідчила наявність сильного прямого вірогідного кореляційного зв'язку між рівнем СРП та вмістом ХС в ЦІК ($r = 0,67$, $P < 0,01$), та ТГ в ЦІК ($r = 0,76$, $P < 0,01$).

Таблиця 4.3.1

Особливості взаємозв'язків показників активності системного запалення та метаболічного статусу.

Показник	СРП	МДА сир.	Акт. АПФ	Акт. Каталази
HbA1c	r = 0,67 P<0,01	r = 0,61 P<0,01	r = 0,58 P<0,01	r = -0,5 P>0,05
ХС	r = 0	r = 0,3 P>0,05	r = 0	r = -0,35 P>0,05
ТГ	r = 0,61 P<0,05	r = 0,31 P>0,05	r = 0,4 P>0,05	r = -0,67 P>0,05
ТГ/ХС ЛПВЩ	r = 0,44 P>0,05	r = 0,36 P>0,05	r = 0,54 P>0,05	r = -0,59 P>0,05
Апо А1	r = -0,55 P<0,01	r = -0,22 P>0,05	r = -0,6 P<0,01	r = 0,31 P>0,05
Апо В	r = 0,87 P<0,05	r = 0,24 P>0,05	r = 0,59 P>0,05	r = -0,49 P>0,05
ХС ММ	r = 0,73 P<0,01	r = 0,38 P>0,05	r = 0,39 P>0,05	r = -0,18 P>0,05
ТГ ММ	r = 0,71 P<0,01	r = 0,49 P>0,05	r = 0,42 P>0,05	r = -0,43 P>0,05
ХС ЦІК	r = 0,67 P<0,01	r = 0,16 P>0,05	r = 0,28 P>0,05	r = -0,31 P>0,05
ТГ ЦІК	r = 0,76 P<0,01	r = 0,35 P>0,05	r = 0,36 P>0,05	r = -0,41 P>0,05

Отримані дані свідчать про важливу роль запального компоненту в патогенетичному механізмі розвитку та прогресування всього комплексу метаболічних порушень характерних для МС та зростанні атерогенного та імуногенного потенціалу ЛП в цих умовах

Результати проведеного парного кореляційного аналізу свідчили також про наявність вірогідної залежності між вираженістю порушення метаболічного статусу та функціональним станом кровотоку в ПА. Найбільш сильними та вірогідними ці зв'язки були встановлені по відношенню до показників обміну глюкози (Табл. 4.3.2).

Як видно з приведених даних, встановлено зворотні вірогідні залежності між концентрацією HbA1c та практично усіма показниками кровотоку в ПА. В той же час, вірогідних зв'язків між концентрацією глюкози крові та функціональним станом кровотоку в ПА виявлено не було, що може свідчити про значимість саме довготривалої гіперглікемії в порушенні регуляції артеріальної стінки проатерогенного спрямування.

Таблиця 4.3.2

Кореляційні зв'язки між показниками метаболічного статусу та функціональним станом кровотоку в ПА

Показник	HbA1c	ГЛ	Заг.ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ
Vps 0	r = -0,25 P<0,05	r = -0,1	r = -0,14	r = -0,23	r = 0,27	r = -0,18
Vps 1	r = -0,5 P<0,01	r = -0,14	r = -0,25	r = -0,42	r = 0,22	r = -0,23
К	r = -0,37 P<0,05	r = -0,1	r = 0,3	r = -0,23	r = 0,1	r = -0,17
Вазодил.	r = -0,61 P<0,01	r = -0,15	r = -0,12	r = -0,44 P<0,01	r = 0,1	r = -0,12

В той же час, встановлені зворотні залежності між вмістом загального ХС, ХС ЛПНЩ та швидкісними характеристиками кровотоку в ПА були слабкими та дуже слабкими, а коефіцієнт залежності між рівнем ТГ та вираженістю вазодилатації та Vps під час реактивної гіперемії досягав 0,4

За результатами парного кореляційного аналізу нами встановлено достовірні взаємозв'язки між концентрацією маркерів активності запального процесу в плазмі та показниками функціонального стану регуляторних механізмів плечової артерії (таб.4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Кореляційні зв'язки між концентрацією медіаторів запалення в плазмі крові та показниками функціонального стану кровотоку в ПА

Показник	СРП	АПФ	МДА МЦ	МДА с.
Vps 0	r = -0,34 P<0,05	r = -0,1 P>0,05	r = -0,26 P>0,05	r = 0
Vps 1	r = -0,47 P<0,01	r = -0,44 P<0,05	r = -0,64 P<0,05	r = -0,27 P>0,05
Ved 0	r = -0,2 P>0,05	r = -0,13 P>0,05	r = -0,85 P<0,05	r = -0,65 P>0,05
Ved 1	r = -0,28 P>0,05	r = -0,34 P<0,05	r = -0,57 P>0,05	r = -0,46 P>0,05
ЕЗВД	r = -0,64 P<0,01	r = -0,57 P<0,01	r = -0,7 P>0,05	r = -0,46 P>0,05
К	r = -0,77 P<0,05	r = -0,5 P>0,05	r = -0,75 P>0,05	r = -0,31 P>0,05

Так, виявлено достовірну зворотню кореляційну залежність між вмістом СРП та Vps (r = -0,34, P<0,05), Vps під час реактивної гіперемії (r = -0,47, P<0,01). Сильний зворотній зв'язок встановлено між вмістом СРП та вираженістю ЕЗВД (r = -0,64, P<0,01), коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву (r = -0,77, P<0,05). Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між активністю АПФ та Vps під час реактивної гіперемії (r = -0,44, P<0,05), ЕЗВД (r = -0,57, P<0,01). Отримані дані свідчать про значимість підвищеної активності запального процесу в пригніченні продукції оксиду

азоту та механізмів фізіологічної регуляції тону судин, як на рівні плечової артерії так і в дрібних судинах її басейну.

Варто відмітити, що коефіцієнт кореляції між активністю системного запалення та показниками регуляції вазомоторної функції ПА характеризувався як більш сильний та вірогідний в порівнянні з таким між показниками вираженості метаболічних порушень та порушенням функціонального стану ПА (Рис.4.3).

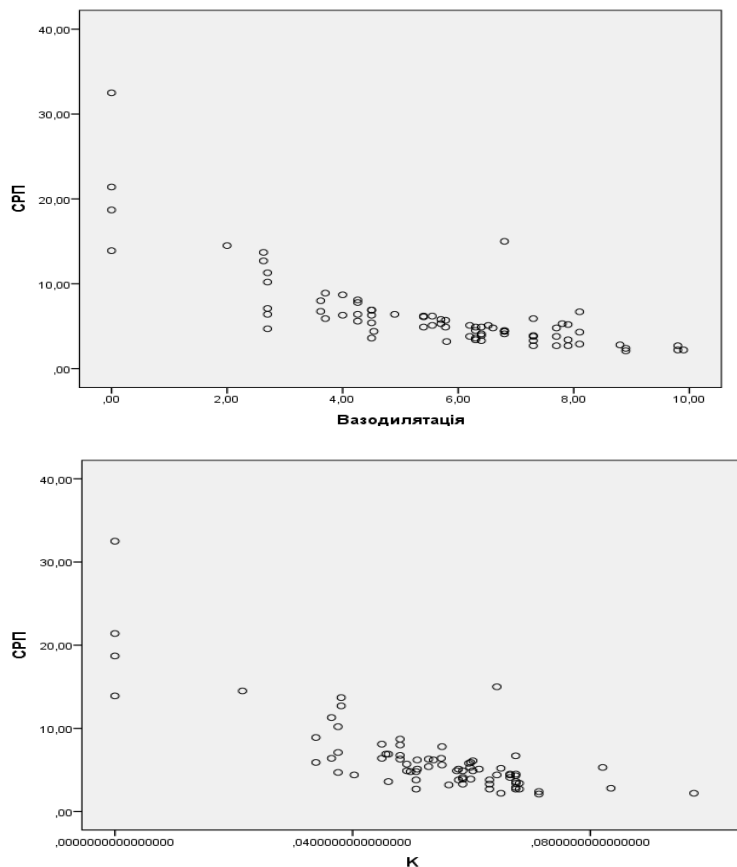


Рис. 4.3 Графічне зображення кореляційних зв'язків між СРП та показниками функціональних властивостей ендотелію.

Ще більш сильні та вірогідні взаємозв'язки встановлено між показниками атерогенної модифікації ЛП та вираженістю порушень регуляції кровотоку в ПА. Виявлено наявність сильної зворотної кореляційної залежності між вмістом ХС ММ та V_{ps} в спокої та під час реактивної гіперемії ($r = -0,79$ та $r = -0,88$ ($P < 0,05$) відповідно), ЕЗВД ($r = -0,38$), коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву ($r = -0,64$). Сильний обернений зв'язок

встановлено між вмістом ТГ в ММ та ЕЗВД ($r = -0,76$), коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву ($r = -0,92$, $P < 0,01$) (таб.4.3.4).

Таблиця 4.3.4.

Кореляційні зв'язки між показниками атерогенності та імуногенності плазми та даними обстеження кровотоку в ПА.

Показник	ХС ЦІК	ТГ ЦІК	ХС ММ	ТГ ММ
Vps	$r = -0,1$ $P > 0,05$	$r = -0,5$ $P > 0,05$	$r = -0,1$ $P > 0,05$	$r = -0,1$ $P > 0,05$
Vps при РГ	$r = -0,18$ $P > 0,05$	$r = -0,43$ $P < 0,05$	$r = -0,25$ $P > 0,05$	$r = -0,61$ $P > 0,05$
Ved	$r = -0,1$ $P > 0,05$	$r = -0,17$ $P > 0,05$	$r = -0,79$ $P > 0,05$	$r = -0,71$ $P > 0,05$
Ved при РГ	$r = -0,13$ $P > 0,05$	$r = -0,32$ $P < 0,05$	$r = -0,88$ $P < 0,05$	$r = -0,85$ $P < 0,05$
ЕЗВД	$r = -0,35$ $P < 0,05$	$r = -0,22$ $P > 0,05$	$r = -0,38$ $P > 0,05$	$r = -0,76$ $P > 0,05$
К	$r = -0,54$ $P > 0,05$	$r = -0,5$ $P > 0,05$	$r = -0,64$ $P > 0,05$	$r = -0,92$ $P < 0,01$

Отримані дані підтверджують беззаперечну роль модифікованих в умовах системного запалення ЛП в пошкодженні ними ендотеліального покриву та порушення нормального функціонування ендотелій-залежних механізмів регуляції кровотоку на макро- та мікросудинному рівнях.

Результати парного кореляційного аналізу свідчили також про наявність взаємозв'язків між концентрацією модифікованих в умовах системного запалення ЛП, структурно-функціональним станом ЗСА та кровотоку в судинах її басейну (Таб. 4.3.5).

Встановлено сильну обернену залежність між концентрацією модифікованих ЛПНЩ, ЛПДНЩ та Vps ЗСА ($r = -0,66$ ($P < 0,05$) та $r = -0,67$

відповідно), Ved ЗСА ($r = -0,7$). Ще більш значимі залежності встановлені між вмістом ХС в ЦІК та Vps ЗСА ($r = -0,45$, $P < 0,01$), Ved ЗСА ($r = -0,42$, $P < 0,05$), та між вмістом ТГ в ЦІК і Vps ЗСА ($r = -0,55$, $P < 0,01$), Ved ЗСА ($r = -0,47$, $P < 0,01$). Крім того виявлено зворотній взаємозв'язок між Ved ЗСА та вмістом СРП ($r = -0,34$, $P < 0,05$), активністю АПФ ($r = -0,46$, $P < 0,01$).

Таблиця 4.3.5.

Зв'язок показників запалення, атерогенності плазми з структурно-функціональними змінами ЗСА.

Показник	KIM	Vps ЗСА	Ved ЗСА	RI
СРП	$r = 0,25$ $P > 0,05$	$r = -0,19$ $P > 0,05$	$r = -0,34$ $P < 0,05$	$r = 0,2$ $P > 0,05$
Акт. АПФ	$r = 0,23$ $P > 0,05$	$r = -0,14$ $P > 0,05$	$r = -0,46$ $P < 0,01$	$r = 0,1$ $P > 0,05$
ХС ЦІК	$r = 0,46$ $P < 0,01$	$r = -0,45$ $P < 0,01$	$r = -0,42$ $P < 0,05$	$r = 0,1$ $P > 0,05$
ТГ ЦІК	$r = 0,2$ $P > 0,05$	$r = -0,55$ $P < 0,05$	$r = -0,47$ $P < 0,01$	0
ХС ММ	$r = 0,49$ $P > 0,05$	$r = -0,66$ $P < 0,05$	$r = -0,7$ $P > 0,05$	$r = 0,66$ $P > 0,05$
ТГ ММ	$r = 0,68$ $P > 0,05$	$r = -0,67$ $P > 0,05$	$r = -0,7$ $P > 0,05$	$r = 0,1$ $P > 0,05$

Прямий кореляційний зв'язок виявлено між товщиною KIM та вмістом ТГ ММ ($r = 0,68$), ХС ММ ($r = 0,49$), ХС в ЦІК ($r = 0,46$, $P < 0,01$), МДА МЦ ($r = 0,36$), що свідчить про вплив запального компонента не лише на зворотні функціональні механізми, але і на їх реалізацію в перманентну перебудову стінки.

Результати парного кореляційного аналізу свідчать про пряму участь системного запалення в порушення нормального функціонування

антиатерогенних ендотеліальних механізмів артеріальної стінки, як на рівні крупних судин, так і на рівні мікроциркуляторного русла. Окрім того, встановлено потенціюючий вплив запального процесу на активність модифікації ЛП крові та набуття ними імуногенних властивостей, які в свою чергу мають потужну атерогенну дію з подальшим порушенням функціонального та структурного стану артеріальної стінки.

Таким чином, хворі з поєднанням МС та ОА характеризувались більш високою активністю імунозапального процесу при порівнянні з групою ОА, що проявлялось в вищих рівнях СРП, МДА МЦ, МДА сироватки, активності АПФ та більш високою концентрацією ЦІК в крові. В той же час, вираженість порушень обміну вуглеводів, ліпідів, а також атерогенного потенціалу плазми крові у хворих в основній групі (МС в поєднанні з ОА) значно перевищувала такі у хворих з МС без ОА. Крім того, ці хворі характеризувались вираженим ремоделюванням із зростанням ТІМ, зниженням КПІ та зростанням жорсткості судинної стінки. Поряд зі структурними змінами, у них спостерігались значно більш виражені порушення функції ендотелію при порівнянні з хворими з МС та хворими з ОА, що проявлялось зменшеною дилататорною реакцією та меншою інтенсивністю кровотоку в умовах реактивної гіперемії при проведенні манжеткового тесту.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях.

1. 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*).

2. 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, сформувала бази даних та провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку*).

3. 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*).
4. 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.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, АКТИВНОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ, АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ В ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

5.1 Характеристика клінічних показників, активності системного запалення, вираженості метаболічних порушень та атерогенності плазми крові у хворих з МС в поєднанні з ОА через 3 та 6 місяців спостереження

Згідно результатів клінічного обстеження у хворих досліджуваної групи не спостерігалось вірогідної динаміки як систолічного АТ (від $135,91 \pm 2,45$ до $140,23 \pm 2,5$ мм рт.ст. в кінці 3-го місяця та до $139,45 \pm 1,92$ мм рт.ст. в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$), так і діастолічного АТ (від $85,68 \pm 0,59$ до $85,98 \pm 0,77$ мм рт.ст. в кінці 3-го місяця та до $87,31 \pm 0,84$ мм рт.ст. в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$) на проміжному та заключному етапі в порівнянні з даними отриманими при первинному обстеженні. Вірогідно не змінився і показник ІМТ (від $31,83 \pm 0,32$ до $30,12 \pm 0,41$ кг/м кв. на проміжному етапі дослідження та до $32,4 \pm 0,42$ кг/м кв. на його заключному етапі, $P > 0,05$).

Згідно результатів отриманих в динамічному спостереженні у хворих з МС та ОА ПА групи на усіх етапах спостереження встановлено збереження та, навіть, зростання вираженості активності системного запального процесу (Таб. 5.1.1.).

Так вміст СРП в досліджуваній групі вкінці 3-го місяця зріс в середньому на 1,29 мг/л (на 21%, від $6,12 \pm 0,74$ до $7,41 \pm 0,5$ мг/л, $P > 0,05$), та продовжував зростати до кінця 6-го місяця спостереження (на 32%, до $8,09 \pm 1,04$ мг/л, $P < 0,001$). Разом з цим відмічено зростання активності моноцитів крові, про що свідчили підвищені рівні МДА в МЦ наприкінці 3-го

(на 22%, від $2,54 \pm 0,11$ до $3,11 \pm 0,11$ мкмоль/мг білка, $P < 0,05$) та 6-го місяця дослідження (на 41%, до $3,57 \pm 0,12$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$).

Таблиця 5.1.1

Характеристика активності імунозапального процесу в II А групі в динамічному спостереженні через 3 та 6 місяців

Показник		Початкове значення	Через 3 місяці	Через 6 місяців
СРП, мг/л	M $\pm$ m	$6,12 \pm 0,74$	$7,41 \pm 0,5$	$8,09 \pm 1,04$
	P		$> 0,05$	$< 0,001$
МДА МЦ, мкмоль/мг білка	M $\pm$ m	$2,54 \pm 0,11$	$3,11 \pm 0,11$	$3,57 \pm 0,12$
	P		$< 0,05$	$< 0,001$
МДА сир., мкмоль/л	M $\pm$ m	$3,44 \pm 0,14$	$3,53 \pm 0,19$	$3,87 \pm 0,17$
	P		$> 0,05$	$< 0,05$
АПФ, мккат/л	M $\pm$ m	$45,98 \pm 2,18$	$45,6 \pm 4,0$	$49,49 \pm 3,57$
	P		$> 0,05$	$> 0,05$

Закономірно високою була інтенсивність оксидативного стресу, як основного ефекторного механізму системного запалення, і хоча на проміжному етапі дослідження рівень МДА в сироватці вірогідно не відрізнявся від початкового значення (від $3,44 \pm 0,14$ до $3,53 \pm 0,19$ мкмоль/л, $P > 0,05$), в кінці 6-го місяця його значення було на 13% більш високим (до $3,87 \pm 0,17$ мкмоль/л, $P < 0,05$). Подібна динаміка спостерігалась відносно зростання активності АПФ, яка на етапі 3 та 6 місяця спостереження вірогідно не змінювалась (від $45,98 \pm 2,1$ до $45,6 \pm 4,0$ та до $49,49 \pm 3,57$ мккат/л мккат/л, $P > 0,05$), але зростала на рівні тенденції, що свідчило про високу активність РААС, як важливої патогенетичної ланки імунозапального процесу. Зростання активності системного запалення супроводжувалось подальшим пригніченням антиоксидантних механізмів в плазмі, про що свідчив знижений рівень активності каталази через 3 та через 6 місяців дослідження (від $6,91 \pm 0,14$

мккат/л на початку дослідження до $7,24 \pm 0,14$ мккат/л в кінці 3-го місяця та до $7,0 \pm 0,08$ мккат/л в кінці 6-го місяця, $P > 0,05$).

В той же час, у пацієнтів ПА групи виявлено тривале порушення вуглеводного обміну, яке зберігалось з початкового етапу дослідження, а саме стійку гіперглікемію, про що свідчили підвищені рівні глюкози крові та HbA_{1c} в крові. Так вміст глюкози натще на проміжному етапі дослідження вірогідно не змінився (від $6,51 \pm 0,18$ до $6,81 \pm 0,25$ ммоль/л, $P > 0,05$), але вже в кінці 6 місяця спостереження перевищував початкове значення на 10% (до $7,16 \pm 0,2$ ммоль/л, $P < 0,05$). Свідченням перманентної гіперглікемії було збереження вираженості глікооксидації білків плазми, про що судили за підвищеною концентрацією HbA_{1c} наприкінці 6-го місяця спостереження (від $5,90 \pm 0,17$ до $6,25 \pm 0,17$ ммоль фруктози/г Hb, $P > 0,05$) (Табл.5.1.2).

Висока активність системного запалення разом з хронічним прогресуючим порушенням обміну вуглеводів у хворих на ОА з супутнім МС поєднувалось з вираженим відхиленнями в метаболізмі ліпідів упродовж всього дослідження. Так, у досліджуваних пацієнтів, як і на початку дослідження, встановлено підвищений вміст ТГ в крові (від $2,75 \pm 0,15$ до $3,0 \pm 0,19$ ммоль/л, $P > 0,05$), а також його зростання до кінця 6-го місяця спостереження (на 14%, до $3,21 \pm 0,14$ ммоль/л, $P < 0,05$). Аналогічно за вираженістю та вірогідністю зростав рівень ХС ЛПДНЩ. Вірогідної динаміки рівню загального ХС в крові встановлено не було: як і на початку дослідження так і на усіх наступних етапах його рівень залишався підвищеним в рівній мірі (від $6,15 \pm 0,14$ до $6,27 \pm 0,27$ ммоль/л в кінці 3-го місяця та до $6,22 \pm 0,16$ ммоль/л в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$). Не було встановлено значимих змін ХС ЛПВЩ (від $0,92 \pm 0,02$ на початку дослідження до $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л в кінці 3-го місяця та до $0,93 \pm 0,02$ ммоль/л в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$) та ХС ЛПНЩ (від $3,88 \pm 0,17$ на початку дослідження до $4,1 \pm 0,26$ ммоль/л в кінці 3-го місяця та до $3,82 \pm 0,16$ ммоль/л в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$) по відношенню до вихідного показника.

Таблиця 5.1.2

Характеристика порушень обміну та ліпідів у хворих з МС у поєднанні з ОА в динамічному спостереженні.

Показник		Початкове значення	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Глюкоза, ммоль/л	M $\pm$ m	6,51 $\pm$ 0,18	6,81 $\pm$ 0,25	7,16 $\pm$ 0,2
	P		>0,05	<0,05
HbA _{1c} , мкмоль фруктози/г Hb	M $\pm$ m	5,90 $\pm$ 0,17	5,54 $\pm$ 0,25	6,25 $\pm$ 0,17
	P		>0,05	>0,05
ТГ, Ммоль/л	M $\pm$ m	2,75 $\pm$ 0,15	3,0 $\pm$ 0,19	3,21 $\pm$ 0,14
	P		>0,05	<0,05
ХС, ммоль/л	M $\pm$ m	6,15 $\pm$ 0,14	6,27 $\pm$ 0,27	6,22 $\pm$ 0,16
	P		>0,05	>0,05
ЛПДНЩ, ммл/л	M $\pm$ m	1,25 $\pm$ 0,06	1,15 $\pm$ 0,08	1,46 $\pm$ 0,07
	P		>0,05	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	0,92 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0,03	0,93 $\pm$ 0,02
	P		>0,05	>0,02
ЛПНЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	3,88 $\pm$ 0,17	4,1 $\pm$ 0,26	3,82 $\pm$ 0,16
	P		>0,05	>0,05
Апо А, мг/л	M $\pm$ m	89,5 $\pm$ 4,7	84,0 $\pm$ 3,72	77,6 $\pm$ 3,6
	P		>0,05	<0,05
Апо В, мг/л	M $\pm$ m	116,6 $\pm$ 4,2	119,9 $\pm$ 5,3	131,3 $\pm$ 3,8
	P		>0,05	<0,05

В умовах підвищення вмісту ТГ та збереженого зниження вмісту ХС ЛПВЩ крові закономірним було зростання коефіцієнту їх співвідношення, максимальний рівень якого спостерігався в кінці 6-го місяця (на 16% від 3,0 $\pm$ 0,09 на початку дослідження до 3,5 $\pm$ 0,07 в його кінці, P<0,05), що

розглядалось нами, як зростання атерогенності дисліпідемії, а також, як важлива ознака інсулінорезистентності та діабетичної дисліпідемії.

Більш виражена динаміка у досліджуваних хворих спостерігалась в змінах рівнів високочутливих показників порушення обміну ліпідів. Так, в кінці 3-го місяця дослідження спостерігалась тенденція до зростання апо В в крові (від $116,6 \pm 4,2$ до $119,9 \pm 5,3$ мг/л, $P > 0,05$), а на завершальному етапі встановлено його достовірно більш високий вміст в порівнянні вихідним показником (на 12%, до $131,3 \pm 3,8$ мг/л, $P < 0,05$), що в умовах відсутності вірогідного зростання вмісту ХС ЛПНЩ свідчило про збільшення концентрації його високоатерогенних дрібних щільних часток. Паралельно цьому, спостерігалось пригнічення механізмів антиатерогенного захисту плазми крові, про що свідчило прогресивне зниження вмісту апо-А1, мінімальне значення якого встановлено на заключному етапі (на 13% менше вихідного рівня, від $89,5 \pm 4,7$ до $77,6 \pm 3,6$ мг/л, $P < 0,05$). Таким чином, характер виявленої у хворих ПА групи дисліпідемії можна визначити як діабетичний, про що свідчила наявність «ліпідної тріади» - високого вмісту ТГ, зниженого ХС ЛПВЩ та підвищеної концентрації дрібних частинок ХС ЛПНЩ.

Результати проведеного спостереження свідчили про виражену атерогенність плазми крові зі значним імунним компонентом, що було результатом поєднання підвищеної активності імунозапального процесу та значних порушень метаболічного статусу у хворих з МС та ОА (Табл. 5.1.3). Підтвердженням зростання аутоімунного компоненту в досліджуваних хворих було підвищення концентрація ЦІК в крові та збільшення частки фракцій дрібних та середніх ЦІК, які володіють найбільш високим прозапальним потенціалом. Так вміст середніх ЦІК зріс на 15 % до кінця дослідження (від $136,13 \pm 8,3$ до $156,2 \pm 8,3$ мг/дл, $P < 0,01$), а дрібних – на 11 % (від $387,56 \pm 13,89$ до $429,6 \pm 17,1$ мг/дл, $P < 0,05$).

Таблиця 5.1.3.

Характеристика атерогенного потенціалу та імуногенних властивостей плазми крові у досліджуваних хворих в динамічному спостереженні.

Показник		Початкове значення	Через 3 місяці	Через 6 місяців
ХС ЦІК, мг/дл	M $\pm$ m	64,85 $\pm$ 3,53	67,4 $\pm$ 3,13	74,9 $\pm$ 3,85
	P		>0,05	<0,05
ТГ ЦІК, мг/дл	M $\pm$ m	56,58 $\pm$ 2,99	65,2 $\pm$ 3,2	74,6 $\pm$ 5,4
	P		<0,05	<0,01
ХС ММ, мкг/мг білка	M $\pm$ m	203,08 $\pm$ 7,93	198,4 $\pm$ 8,5	208,66 $\pm$ 9,8
	P		>0,05	<0,05
ТГ ММ, мкг/мг білка	M $\pm$ m	205,18 $\pm$ 7,60	210,7 $\pm$ 9,4	229,6 $\pm$ 9,7
	P		>0,05	<0,05

Про зростання аутоантигенних властивостей ЛПІ свідчило виражене зростання вмісту ХС в ЦІК в кінці 6 місяця спостереження (на 15%, від 64,85 $\pm$ 3,53 до 74,9 $\pm$ 3,85 мг/дл, P<0,05). В той же час, вміст ТГ в ЦІК зростав ще більш виражено та вірогідно, перевищуючи початкове значення на 15% вже на проміжному етапі дослідження (від 56,58 $\pm$ 2,99 до 65,2 $\pm$ 3,2 мг/дл, P<0,05) та був на 32% вищим (до 74,6 $\pm$ 5,4 мг/дл, P<0,01) в його завершенні.

Поєднання високої активності системного запалення та порушень метаболічного статусу призводили до вираженої модифікації ЛПІ крові. Було встановлено зростання концентрації модифікованих ЛПНЩ до кінця дослідження, про що судили за вмістом ХС в ММ після інкубації досліджуваною сироваткою. Так рівень ХС в ММ через 3 місяці вірогідно не змінився (від 203,08 $\pm$ 7,93 до 198,4 $\pm$ 8,5 мкг/мг білка, P>0,05), але вже через 6 місяців спостереження перевищував початкове значення на 14% (до 208,66 $\pm$ 9,8 мкг/мг білка, P<0,05). На проміжному етапі спостереження не було встановлено вірогідної динаміки вмісту ТГ в ММ, про його зростання можна було судити лише на рівні тенденції (від 205,18 $\pm$ 7,6 до 210,7 $\pm$ 9,4 мкг/мг білка,

$P > 0,05$), в той же час в кінці дослідження спостерігалось на 9% його більш високий рівень (до $229,6 \pm 9,7$ мкг/мг білка, $P < 0,05$).

5.2 Характеристика функціонального та структурного стану периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА через 6 місяців спостереження

Згідно результатів проведеного повторного дуплексного сканування артерій та функціональних проб в рамках динамічного спостереження у хворих з МС в поєднанні з ОА ПА групи виявлено збереження знижених швидкісних характеристик кровотоку в периферичних артеріях, що поєднувалось з прогресуванням ендотеліальної дисфункції при проведенні проби з реактивною гіперемією. Крім того, у досліджуваних пацієнтів спостерігався підвищений судинний опір та тенденція до прогресування процесів ремоделювання артеріальної стінки (Таб 5.2.1.).

При повторному УЗ обстеженні ПА в умовах перебування хворих в стані спокою вірогідних відмінностей в значеннях її діаметру не встановлено. Разом з тим, в досліджуваній групі хворих установлено негативну динаміку швидкісних характеристик кровотоку – рівень V_{ps} вірогідно знизився від вихідного значення на 12,8% (від $55,46 \pm 1,40$ до $48,33 \pm 2,14$ см/с, $P < 0,05$), а V_{ed} практично не змінився (від $7,66 \pm 0,21$ до $7,89 \pm 0,81$ см/с, $P > 0,05$).

В той же час, результати повторно проведеної проби з потік-залежною вазодилатацією демонстрували зростання вираженості ендотеліальної дисфункції, як на рівні крупних артерій, так і на рівні мікроциркуляторного русла.

Так при проведенні проби з реактивною гіперемією – в умовах функціонального навантаження на артеріальну стінку, виявлено зниження вираженості дилатації ПА в відповідь на зростання в ній кровотоку, що встановлено як за абсолютними числами (від $6,06 \pm 0,36$ до $5,12 \pm 0,27\%$, $P < 0,05$)

так і в відсотковому еквіваленті на 15%. Крім того частка хворих, у яких ЕЗВД була рівна 0 зріс до 10% досліджуваних (від 3 осіб до 8 осіб).

Таблиця 5.2.1

Показники функціонального стану ендотелію в ПА на початковому та завершальному етапах дослідження у хворих з МС в поєднанні з ОА (ПА групи).

Показник		Початок дослідження	Після 6 місяців спостереження
D0, мм	M $\pm$ m	3,85 $\pm$ 0,05	3,9 $\pm$ 0,04
	P		>0,05
D1, мм	M $\pm$ m	4,06 $\pm$ 0,05	4,1 $\pm$ 0,07
	P		>0,05
ЕЗВД, %	M $\pm$ m	6,06 $\pm$ 0,36	5,12 $\pm$ 0,27
	P		<0,05
Vps ПА см/с	M $\pm$ m	55,46 $\pm$ 1,40	48,33 $\pm$ 2,14
	P		<0,05
Vps ПА під час РГ, см/с	M $\pm$ m	101,58 $\pm$ 3,95	96,2 $\pm$ 3,22
	P		>0,05
Ved ПА, см/с	M $\pm$ m	7,66 $\pm$ 0,21	7,89 $\pm$ 0,81
	P		>0,05
Ved ПА, під час РГ, см/с	M $\pm$ m	9,50 $\pm$ 1,77	10,1 $\pm$ 1,02
	P		>0,05
К	M $\pm$ m	0,058 $\pm$ 0,002	0,049 $\pm$ 0,002
	P		<0,05

Ще більш зниженим в порівнянні з первинними показниками був рівень чутливості ендотелію до напруження зсуву (на 15%, від 0,058 $\pm$ 0,002 до 0,049 $\pm$ 0,002), що разом з порушенням вазодилатації було свідченням

прогресуючого пригнічення ендотелій-залежних антиатерогенних механізмів судинної стінки.

Окрім порушення функції ендотелію на рівні ПА встановлено зниження ефективності ендотелій-залежних механізмів в дрібних артеріях її басейну. Так при вимірюванні V_{ps} та V_{ed} кровотоку в ході реактивної гіперемії вірогідних відмінностей в їх прирості не встановлено, про прогресування дисфункції ендотелію на рівні дрібних артерій у групі досліджуваних хворих судили на рівні тенденції за незначним зниженням приросту V_{ps} (на 5,3%, від $48,33 \pm 2,14$ до $96,2 \pm 3,22$ см/с на початку дослідження в порівнянні з від $55,46 \pm 1,40$ до $101,58 \pm 3,95$ см/с в кінці дослідження, $P > 0,05$). Подібна за вираженістю та вірогідністю динаміка встановлена при оцінці приросту V_{ed} після декомпресії ПА (на 6,3%, від $7,66 \pm 0,21$ до $9,50 \pm 1,02$ см/с на початку дослідження порівняно з від $7,89 \pm 0,81$ до $10,1 \pm 1,02$ см/с в його кінці, $P > 0,05$).

При повторному УЗ обстеженні екстракраніальних артерій ший вірогідних відмінностей діаметру ЗСА відносно показників отриманих при первинному обстеженні виявлено не було (Таб 5.2.2.).

Згідно результатів оцінки швидкості кровотоку в ЗСА у досліджуваних хворих ПА групи після 6 місяців спостереження зберігалось зниження рівню V_{ps} в правій ЗСА (від $83,21 \pm 3,94$ до $80,6 \pm 2,16$ см/с, $P > 0,05$) та в лівій ЗСА (від $79,54 \pm 5,87$ до $77,3 \pm 4,49$ см/с, $P > 0,05$). Аналогічна динаміка була встановлена при вимірюванні V_{ed} ЗСА, яка вірогідно не відрізнялась від початкового значення як справа (від $21,14 \pm 1,61$ до $22,34 \pm 1,98$ см/с, $P > 0,05$), так і зліва (від $20,09 \pm 1,4$ до $20,9 \pm 2,1$ см/с, $P > 0,05$).

При оцінці стінки ЗСА не встановлено вірогідних відмінностей між товщиною КІМ на початку дослідження та в його кінці також вірогідно не змінилась як в правій ЗСА (від $0,95 \pm 0,02$ до $0,98 \pm 0,01$ мм, $P > 0,05$) так і в лівій ЗСА (від $0,96 \pm 0,01$ до $1,01 \pm 0,3$ мм, $P > 0,05$) Варто відзначити, що у 4 осіб було виявлено новоутворену атеросклеротичну бляшку, наявність якої визначали за різницею товщини двох суміжних ділянок КІМ більш ніж на 50%.

Таблиця 5.2.2.

Показники структурно-функціонального стану стану ЗСА у хворих з МС в поєднанні з ОА (ІІ А групи) на початковому та заключному етапах обстеження.

Показник		Група ІІ А	Група ІІ А через 6 міс.
Дправої ЗСА, мм	$M \pm m$	$6,08 \pm 0,18$	$6,1 \pm 0,2$
	P		$P > 0,05$
Д лівої ЗСА, мм	$M \pm m$	$5,9 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,03$
	P		$P > 0,05$
ТКІМ правої ЗСА, мм	$M \pm m$	$0,95 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,01$
	P		$> 0,05$
ТКІМ лівої ЗСА, мм	$M \pm m$	$0,96 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,3$
	P		$> 0,05$
Vps в правій ЗСА, см/с	$M \pm m$	$83,21 \pm 3,94$	$80,6 \pm 2,16$
	P		$> 0,05$
Vps в лівій ЗСА, см/с	$M \pm m$	$79,54 \pm 5,87$	$77,3 \pm 4,49$
	P		$> 0,05$
Ved в правій ЗСА, см/с	$M \pm m$	$21,14 \pm 1,61$	$22,34 \pm 1,98$
	P		$> 0,05$
Ved в лівій ЗСА, см/с	$M \pm m$	$20,09 \pm 1,4$	$20,9 \pm 2,1$
	P		$> 0,05$

При визначенні КПІ у хворих на ОА з супутнім МС вірогідних відмінностей в його значенні після 6 місяців спостереження встановлено не було ($1,08 \pm 0,05$ справа та $1,04 \pm 0,07$ зліва на початковому етапі в порівнянні з $1,09 \pm 0,04$ справа та $1,04 \pm 0,08$ зліва на завершальному етапі, $P > 0,05$) (Табл.5.2.3.).

Таблиця 5.2.3.

Порівняльна характеристика показника КПІ у хворих з МС в поєднанні з ОА (ІА групи) на початковому етапі та після 6 місяців спостереження.

Показник		Група ІА (первинне обстеження)	Група ІА (через 6 місяців спостереження)
КПІ справа	$M \pm m$	1,08 $\pm$ 0,05	1,09 $\pm$ 0,04
	P		>0,05
КПІ зліва	$M \pm m$	1,04 $\pm$ 0,07	1,04 $\pm$ 0,08
	P		>0,05

Таким чином, у хворих з МС та ОА які не отримували лікування протягом 6 місяців спостерігалось поєднання зростання активності системного запального процесу та збереження вираженості метаболічних порушень, що асоціювалось зі зростанням атерогених та імуногенних властивостей плазми крові. Повторне УЗ-дослідження периферичних артерій у хворих на ОА з супутнім МС при через 6 місяців підтвердило хронічне порушення функціонального стану периферичних артерій, як в стані спокою, так і при проведенні проби з реактивною гіперемією, які проявлялись в знижених показниках швидкості кровотоку та зниженні ефективності ендотелій-залежних механізмів вазодилатації на рівні крупних та дрібних артеріальних судин. Ці зміни поєднувались з прогресуванням атеросклеротичного процесу в артеріях, про що свідчило формування атеросклеротичних бляшок.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях.

1. 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).*

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

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).*

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.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ В ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ПРОТЯГОМ 6 МІСЯЦІВ

6.1 Оцінка клінічних показників та активності системного запалення, вираженості метаболічних порушень у хворих з МС та ОА в групі застосування СЕТ в динамічному спостереженні через 3 та 6 місяців

При клінічному обстеженні групи хворих, яким застосовувався препарат СЕТ не було встановлено вірогідної динаміки рівню систолічного АТ як на проміжному (від $136,54 \pm 3,22$ мм рт. ст. до $138,23 \pm 4,13$, $P > 0,05$), так і на заключному етапах спостереження ($133,65$ мм рт. ст., $P > 0,05$). Середній рівень діастолічного АТ в кінці 3-го місяця дослідження також вірогідно не відрізнявся від показника при первинному вимірюванні (від $86,92 \pm 1,01$ до $84,12 \pm 0,87$ мм рт.ст., $P > 0,05$). Відсутність вірогідної динаміки рівню діастолічного АТ відмічено і в кінці 6-го місяця дослідження (до $84,88 \pm 0,74$ мм рт.ст., $P > 0,05$). Як на початку дослідження, так і упродовж подальшого обстеження хворі ІА групи характеризувались підвищеним індексом маси тіла (від $32,41 \pm 0,87$ до $33,75 \pm 0,56$ кг/м кв. в кінці 3-го місяця, та до $31,13 \pm 0,63$ кг/м кв, $P > 0,05$). Крім того, не дивлячись на помірно збільшений показник ІМТ у хворих з МС та ОА зберігались ознаки центрального ожиріння на усіх етапах спостереження. Вірогідного впливу лікування препаратом СЕТ на розподіл жирової тканини виявлено не було, про що свідчив підвищений показник ОТ (від $109,49 \pm 1,82$ до $107,18 \pm 3,54$ см в кінці 3-го місяця та до $106,44 \pm 2,61$ см в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$) та співвідношення ОТ до ОС (від $0,97 \pm 0,04$ до $0,96 \pm 0,03$ в кінці 3-го місяця та до $0,98 \pm 0,02$ в кінці 6-го місяця спостереження, $P > 0,05$).

Застосування препарату СЕТ у досліджуваних хворих ІА групи асоціювалось з вираженим пригніченням активності запального процесу, зниженням інтенсивності оксидативного стресу в поєднанні з нормалізацією вуглеводного обміну, метаболізму ЛП крові та атеоргенного потенціалу плазми крові.

Особливо вираженою була протизапальна дія препарату СЕТ, що вже через 3 місяці дослідження проявлялось в зниженні одного з основних медіаторів запалення – СРП.(Таб.6.1.1)

Таблиця 6.1.1

Порівняльна характеристика показників системного запального процесу в ІА та ІІ групах після 6 місяців спостереження.

Показник		І А Початок дослідження	ІА В кінці лікування	ІІ А Початок дослідження	ІІА В кінці лікування
СРП, мг/л	M $\pm$ m	7,05 $\pm$ 0,71	3,74 $\pm$ 0,50	6,12 $\pm$ 0,74	8,09 $\pm$ 1,04
	P		<0,001		<0,001
МДА МЦ, мкмоль/мг білка	M $\pm$ m	3,29 $\pm$ 0,10	2,22 $\pm$ 0,08	2,54 $\pm$ 0,11	3,57 $\pm$ 0,12
	P		<0,001		<0,001
МДА сир., мкмоль/л	M $\pm$ m	2,99 $\pm$ 0,24	1,52 $\pm$ 0,1	3,44 $\pm$ 0,14	3,87 $\pm$ 0,17
	P		<0,001		<0,05
Акт.АПФ, мккат/л	M $\pm$ m	51,21 $\pm$ 2,19	34,41 $\pm$ 2,71	45,98 $\pm$ 2,18	49,49 $\pm$ 3,57
	P		<0,001		>0,05
Каталаза, мккат/л	M $\pm$ m	7,02 $\pm$ 0,12	8,4 $\pm$ 0,09	6,91 $\pm$ 0,14	7,0 $\pm$ 0,08
	P		<0,01		>0,05

Так рівень СРП в плазмі крові знизився на 30% через 3 місяці (від 7,05 $\pm$ 0,71 до 4,95 $\pm$ 0,3мг/л, P<0,05), та ще на 16 % до кінця 6-го місяця спостереження (до 3,74 $\pm$ 0,50 мг/л, P<0,001), тоді як в групі ІІА, в якій хворі не

отримували СЕТ, рівень СРП продовжував зростати як на проміжному, так і на заключному його етапах.

Разом з цим, було встановлено зниження активності моноцитів крові, про що свідчило зменшення вмісту МДА в МЦ на 8,6% (від $3,29 \pm 0,10$ до $2,98 \pm 0,12$ мкмоль/мг білка, $P < 0,05$) та 32% (до $2,22 \pm 0,08$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$) через 3 та 6 місяців дослідження. Ще одним ефектом лікування СЕТ було пригнічення інтенсивності вільнорадикальних процесів, які в умовах системного запального процесу виступають його основним ефекторним механізмом: вміст МДА в сироватці крові вірогідно знижувався в кінці 3-го та 6-го місяця дослідження на 11% (від $2,99 \pm 0,24$ до $2,65 \pm 0,12$ мкмоль/л, $P < 0,05$) та на 49% (до $1,52 \pm 0,1$ мкмоль/л, $P < 0,001$) в порівнянні з початковим рівнем. В той же час, концентрація сироваткового МДА в групі, що не отримувала лікування була значно вищою та перевищувала своє початкове значення на 12,5% ($P < 0,05$).

Поряд зі зниженням активності системного запалення та інтенсивності оксидативного стресу, одним зі значущих механізмів протизапальної дії СЕТ було зменшення активності АПФ, яка в групі застосування СЕТ хоча і вірогідно не змінилась в кінці 3 місяця спостереження (від $51,21 \pm 2,19$ до $51,9 \pm 3,3$ мккат/л, $P > 0,05$), але в кінці 6 місяці дослідження була на 16,8 мккат/л меншою (на 33%, до $34,41 \pm 2,71$ мккат/л, $P < 0,001$) відносно свого вихідного значення. В групі ПА на проміжному етапі дослідження вірогідної динаміки активності ренін-ангіотензинової системи також встановлено не було (від $45,98 \pm 2,18$ до $45,6 \pm 4,0$ мккат/л, $P > 0,05$), проте на завершальному етапі встановлено її приріст на 7,51 мккат/л (на 18%, до $49,49 \pm 3,57$ мккат/л, $P < 0,05$).

Разом з цим, у пацієнтів, що отримували протизапальну терапію спостерігалось збереження антиоксидантних властивостей плазми крові, про що судили за відсутністю вірогідного зниження активності каталази через 3 місяці дослідження (від $7,02 \pm 0,12$ до $6,98 \pm 0,06$ мккат/л, $P > 0,05$), а на

заключному його етапі відмічено навіть часткове їх відновлення (на 20%, до $8,4 \pm 0,09$ мккат/л, $P < 0,01$), в той час як у групі ПА активність антиоксидантного ферменту каталази залишалась зниженою на усіх етапах спостереження (від $6,91 \pm 0,14$ до $7,24 \pm 0,14$ мккат/л в кінці 3 місяця та до $7,0 \pm 0,08$ мккат/л в кінці 6 місяця дослідження, $P > 0,05$).

Застосування препарату СЕТ у хворих на ОА з супутнім МС крім вираженого протизапального ефекту характеризувалось захисним впливом на прогресування порушень обміну вуглеводів (Таб. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну в ІА та ПА групах після 6 місяців спостереження.

Показник		І А Початок дослідження	ІА В кінці лікування	ІІ А Початок дослідження	ІІА В кінці лікування
Глюкоза, ммоль/л	$M \pm m$	$6,76 \pm 0,27$	$6,18 \pm 0,21$	$6,51 \pm 0,18$	$7,16 \pm 0,2$
	P		$> 0,05$		$< 0,05$
HbA _{1c} , ммоль фр./ 1 г. Hb	$M \pm m$	$5,72 \pm 0,22$	$5,08 \pm 0,20$	$5,90 \pm 0,17$	$6,25 \pm 0,17$
	P		$< 0,05$		$> 0,05$

Було встановлено, що рівень глюкози в крові в групі лікування на усіх етапах спостереження від вихідного показника вірогідно не відрізнявся (від $6,76 \pm 0,27$ до $6,52 \pm 0,31$ ммоль/л в кінці 3 місяця та до $6,18 \pm 0,21$ ммоль/л в кінці 6 місяця дослідження, $P > 0,05$) Не зважаючи на відсутність значимих змін рівню глюкози в крові вміст HbA_{1c} в групі застосування СЕТ до кінця 6 місяця знизився на 0,64 ммоль фруктози/г Hb (на 12%, від $5,72 \pm 0,22$ до $5,08 \pm 0,20$ ммоль фруктози/г Hb, $P < 0,05$), тоді як в групі ПА середнє значення вмісту HbA_{1c} вірогідно не змінилося (від $5,90 \pm 0,17$ до $6,25 \pm 0,17$ ммоль фруктози/г Hb, $P > 0,05$)

Пригнічення активності запального процесу, інтенсивності вільнорадикальних реакцій та зниження вираженості гіперглікемії на фоні прийому препарату CET у досліджуваних хворих асоціювалось з захисним впливом препарату на обмін ліпідів, що проявлялось в запобіганні прогресування атерогенної дисліпідемії. (Таб 6.1.3).

Таблиця 6.1.3

Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну в ІА та ІІА групах після 6 місяців спостереження

Показник		І А Початок дослідження	ІА В кінці лікування	ІІ А Початок дослідження	ІІА В кінці лікування
ТГ, ммоль/л	M $\pm$ m	2,65 $\pm$ 0,21	1,81 $\pm$ 0,16	2,75 $\pm$ 0,15	3,21 $\pm$ 0,14
	P		<0,001		<0,05
ХС, ммоль/л	M $\pm$ m	6,22 $\pm$ 0,29	6,1 $\pm$ 0,21	6,15 $\pm$ 0,14	6,22 $\pm$ 0,16
	P		>0,05		>0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	1,20 $\pm$ 0,14	0,82 $\pm$ 0,07	1,25 $\pm$ 0,08	1,46 $\pm$ 0,07
	P		>0,05		>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	0,95 $\pm$ 0,04	1,02 $\pm$ 0,04	0,92 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,02
	P		>0,05		>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	4,03 $\pm$ 0,23	4,26 $\pm$ 0,20	3,88 $\pm$ 0,17	3,82 $\pm$ 0,16
	P		>0,05		>0,05
ТГ/ЛПВЩ	M $\pm$ m	2,79 $\pm$ 0,13	1,77 $\pm$ 0,09	3,0 $\pm$ 0,09	3,5 $\pm$ 0,07
	P		<0,001		<0,05
Апо А-1, мг/л	M $\pm$ m	78,0 $\pm$ 2,9	99,5 $\pm$ 7,5	89,5 $\pm$ 4,7	77,6 $\pm$ 2,6
	P		<0,001		<0,05
Апо В, мг/л	M $\pm$ m	128,7 $\pm$ 5,7	105,54 $\pm$ 2,5	116,6 $\pm$ 4,2	131,3 $\pm$ 3,8
	P		<0,05		<0,05

Встановлено ефективність препарату СЕТ на зростання рівню ТГ крові, і хоча на проміжному етапі спостереження вірогідного зниження вмісту ТГ в плазмі не спостерігалось (від $2,65 \pm 0,21$ до $2,75 \pm 0,09$ ммоль/л, $P > 0,05$), через 6 місяців дослідження його рівень був на $0,84$ ммоль/л меншим вихідного (на 32%, до $1,81 \pm 0,16$ ммоль/л, $P < 0,05$). Разом з тим, в групі хворих, які не отримували лікування СЕТ до кінця 6-го місяця дослідження встановлено зростання вмісту ТГ в крові на $0,44$ ммоль/л (на 16%, від $2,75 \pm 0,15$ до $3,19 \pm 0,14$ ммоль/л, $P < 0,05$). Відповідно вмісту ТГ в крові, рівень ХС ЛПДНЩ в групі ІА знизився на 32%, та зріс на 15% в групі ІІА. Значимого зниження загального ХС після 6 місяців лікування виявлено не було (від $6,22 \pm 0,29$ до $6,1 \pm 0,21$ ммоль/л, $P > 0,05$). Не спостерігалось вірогідної динаміки і стосовно вмісту ХС ЛПНЩ (від $4,03 \pm 0,23$ до $3,78 \pm 0,52$ ммоль/л в кінці 3 місяця та до $4,26 \pm 0,20$ ммоль/л в кінці 6 місяця, $P > 0,05$). Рівень загального ХС та ХС ЛПНЩ вірогідно не змінювався і в групі хворих, які не отримували протизапального лікування. Вміст ХС ЛПВЩ в крові відносно його значення на початку дослідження в групі застосування СЕТ (від $0,95 \pm 0,04$ до $1,0 \pm 0,06$ ммоль/л в кінці 3 місяця та до $1,02 \pm 0,04$ ммоль/л в кінці 6 місяця, $P > 0,05$), як і в групі порівняння (від $0,92 \pm 0,02$ до $1,02 \pm 0,03$ ммоль/л в кінці 3 місяця та $0,93 \pm 0,02$ ммоль/л в кінці 6 місяця, $P > 0,05$) вірогідно не відрізнявся.

Проте, не зважаючи на відсутність вірогідної динаміки рівню ХС ЛПВЩ в досліджуваних хворих, можна було говорити про його зростання в групі ІА та зниження в групі ІІА на рівні тенденції. Як результат зниження вираженості дисліпідемії у хворих, яким проводилось лікування СЕТ спостерігалось зменшення в кінці 6-го місяця спостереження співвідношення ТГ до ХС ЛПВЩ на 40% (від $2,79 \pm 0,13$ до $1,77 \pm 0,09$, $P < 0,001$), в той час як середнє його значення у групі ІІА перевищувало початковий рівень на 16% (від $3,0 \pm 0,09$ до $3,5 \pm 0,07$, $P < 0,05$).

Лікування препаратом СЕТ асоціювалось з виражено та вірогідною нормалізацією високочутливих показників ліпідного обміну Апо А-1 та Апо В,

які характеризують здатність ліпідів плазми взаємодіяти з імунною системою та індукувати атерогенез. Так, на проміжному етапі спостереження в групі ІА динаміки вмісту апо-В не спостерігалось (від $128,7 \pm 5,7$ до $123,1 \pm 6,9$ мг/л в кінці 3 місяця спостереження, $P > 0,05$), але вже через 6 місяців від початку лікування встановлено його вірогідне зниження (на 20%, до $105,54 \pm 2,5$ мг/л, $P < 0,001$), що при відсутності динаміки вмісту ХС ЛПНЩ, було важливим свідченням зниження концентрації дрібних щільних часток та зниження атерогенного потенціалу ХС ЛПНЩ. Разом з тим, в групі співставлення середній вміст апо-В зріс в кінці 6 місяця спостереження на 12% (від $116,6 \pm 4,2$ до $131,3 \pm 3,8$ мг/л, $P < 0,05$). Разом з пригніченням проатерогенних механізмів на фоні лікування препаратом СЕТ спостерігалось якісне відновлення антиатерогенних властивостей ХС ЛПВЩ, про що судили в результаті незначного зростання концентрації апо А-1 в кінці 3-го місяця (від $78,0 \pm 3,9$ до $80,28 \pm 4,32$ мг/л, $P > 0,05$) та значимого збільшення його вмісту в кінці дослідження (на 28%, до $99,5 \pm 7,5$ мг/л, $P < 0,05$). Особливо значущими ці зміни були при порівнянні з даними отриманими в групі співставлення, в якій вміст апо А-1 до кінця дослідження вірогідно зменшувався на кожному етапі обстеження (від $89,5 \pm 4,7$ до $87,0 \pm 3,72$ мг/л в кінці 3 місяця $P > 0,05$, та до $77,6 \pm 3,6$ мг/л в кінці 6 місяця дослідження, $P < 0,05$).

В умовах зниження градації системного запалення, нормалізації вуглеводного та ліпідного обмінів на фоні лікування СЕТ спостерігалось пригнічення атерогенності плазми крові та зменшення активності модифікації ЛП крові. Згідно отриманих даних вміст ХС в ММ в кінці 3 місяця лікування знизився на 9% (від $223,22 \pm 9,54$ до $204,0 \pm 7,9$ мкг/мг білка, $P > 0,05$), з досягненням його мінімального рівня в кінці дослідження (на 30%, до $156,0 \pm 8,3$ мкг/мг білка, $P < 0,001$), що було відображенням активності модифікації ХС ЛПНЩ (Таб. 6.1.4).

Ще більш виражено знижувався вміст ТГ в ММ, показник якого був на 11% (від $220,43 \pm 8,55$ до $196,6 \pm 11,0$ мкг/мг білка, $P > 0,05$) та 56% (до

97,0±4,1мкг/мг білка, P<0,001) меншим вихідного значення на проміжному та заключному етапах дослідження відповідно. Про пригнічення здатності ЛП виступати в якості аутоантигенів свідчили більш низькі показники вмісту ХС, та особливо, ТГ в ЦІК. Так, рівень ХС в ЦІК в кінці 3 місяця дослідження знизився на 13% (від 70,61±3,09 до 61,2±3,2 мг/дл, P<0,05), та вже через 6 місяців становив на 44% менше початкового рівня (до 39,8±4,13 мг/дл, P<0,001).

Таблиця 6.1.4

Порівняльна характеристика показників атерогенного навантаження плазми крові в ІА та ІІА групах після 6 місяців спостереження

Показник		І А Початок дослідження	ІА В кінці лікування	ІІ А Початок дослідження	ІІА В кінці лікування
ХС ЦІК, мг/дл	M±m	70,61±3,09	39,8±4,13	64,85±3,53	74,9±3,85
	P		<0,001		<0,05
ТГ ЦІК, мг/дл	M±m	58,57±3,25	35,7±3,0	56,58±2,99	74,6±5,4
	P		<0,001		<0,01
ХС ММ, мкг/мг білка	M±m	223,22±9,54	156,0±8,3	203,08±7,93	208,66±9,8
	P		<0,001		>0,05
ТГ ММ, мкг/мг білка	M±m	220,43±8,55	97,0±4,1	205,18±7,60	229,6±9,7
	P		<0,001		<0,05

В той же час вміст ХС в ЦІК у хворих, що не отримували лікування СЕТ вірогідно зростав та перевищував вихідне значення на 4% (P>0,05) та 15% (P<0,05) через 3 та 6 місяців спостереження відповідно. Виражено знижувався в групі лікування і вміст ТГ в ЦІК, який на проміжному та заключному етапі дослідження відповідно знизився на 15% (від 58,57±3,25 до

50,4±3,2 мг/дл, $P<0,05$) та на 39% (до 35,7±3,0 мг/дл, $P<0,01$) в порівнянні з початковим значенням, що було результатом імуномодуючого впливу препарату CET на пригнічення аутоантигенних властивостей ЛП. Варто зазначити, що аутоантигенність ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ в групі ПА зростала до кінця дослідження, про що свідчили на 44% та 39% більш високі рівні ХС та ТГ в ЦІК відповідно.

6.2 Дослідження впливу лікування препаратом CET на показники функціонального та структурного стану периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА в динамічному спостереженні через 6 місяців.

Досліджувані хворі в групах ІА та ПА характеризувались значним порушенням регуляції тону периферичних артерій та пригніченням ендотелій-опосередкованих механізмів, вираженість цих змін вірогідно відрізнялась від такої у здорових осіб, та була співставною в групах досліджуваних хворих.

Застосування протизапального лікування в вигляді препарату CET у хворих ІА групи протягом 6 місяців на фоні нормалізації запального та метаболічного статусів, а також зниження атерогенності плазми крові асоціювалось з оптимізацією регуляції судинно-рухової функції та механізмів опосередкованих функцією ендотелію, як в стані спокою так і в умовах функціонального навантаження.

При оцінці швидкісних показників кровотоку в ПА в стані спокою через 6 місяців спостереження у хворих, які отримували протизапальну терапію, спостерігалось їх наближення до нормального рівня. Так V_{ps} ПА в цій групі хворих була на 14% вищою вихідної (від 53,67±1,58 до 61,2±2,34 см/с, $P<0,05$); відмічена також тенденція до зростання значення V_{ed} ПА (від 6,82±0,20 до 7,88±0,94 см/с, $P>0,05$).

Разом з тим, в групі хворих, які не отримували лікування рівень Ved практично не змінився, тоді як показник Vps був меншим вихідного значення на 12,8% (від $55,46 \pm 1,40$ до $48,33 \pm 2,14$ см/с, $P < 0,05$), а (Таб. 6.2.1)

Таблиця 6.2.1

Порівняльний аналіз ЕЗВД, швидкісних показників кровотоку в ПА до та під час проби з реактивною гіперемією у досліджуваних групах.

Показник		Група ІА		Група ІІА	
		Вихідні	через 6 міс	Вихідні	через 6 міс
D0, мм	M $\pm$ m	3,94 $\pm$ 0,07	3,86 $\pm$ 0,08	3,86 $\pm$ 0,05	3,9 $\pm$ 0,04
	P		>0,05		>0,05
D1, мм	M $\pm$ m	4,14 $\pm$ 0,08	4,20 $\pm$ 0,08	4,06 $\pm$ 0,05	4,1 $\pm$ 0,07
	P		>0,05		>0,05
ΔD % (ЕЗВД)	M $\pm$ m	5,01 $\pm$ 0,37	8,80 $\pm$ 0,94	5,18 $\pm$ 0,26	5,12 $\pm$ 0,27
	P		<0,05		>0,05
Vps до РГ, см/с	M $\pm$ m	53,67 $\pm$ 1,58	61,2 $\pm$ 2,34	55,46 $\pm$ 1,40	48,33 $\pm$ 2,14
	P		<0,05		<0,05
Vps під час РГ, см/с	M $\pm$ m	99,3 $\pm$ 5,06	134,5 $\pm$ 6,75	101,58 $\pm$ 3,95	96,2 $\pm$ 3,22
	P		<0,05		>0,05
Ved до РГ, см/с	M $\pm$ m	6,82 $\pm$ 0,20	7,88 $\pm$ 0,94	7,66 $\pm$ 0,21	7,89 $\pm$ 0,81
	P		>0,05		>0,05
Ved під час РГ, см/с	M $\pm$ m	8,8 $\pm$ 0,9	11,15 $\pm$ 0,92	9,50 $\pm$ 1,02	10,1 $\pm$ 1,02
	P		<0,05		>0,05
К	M $\pm$ m	0,066 $\pm$ 0,003	0,086 $\pm$ 0,007	0,069 $\pm$ 0,002	0,057 $\pm$ 0,002
	P		<0,05		<0,05

Значно більш виражений вплив лікування препаратом СЕТ протягом дослідження мало на стан функції ендотелію магістральних судин, про що судили за змінами діаметру плечової артерії в умовах проведення манжеткової

проби. Так ЕЗВД ПА в ході реактивної гіперемії, хоча і не досягала нормального рівня, проте характеризувалась збільшенням на 76 % відносно рівня, який спостерігався до початку лікування (від $5,01 \pm 0,37$ до $8,80 \pm 0,94\%$, $P < 0,001$) (Рис.6.2.1).

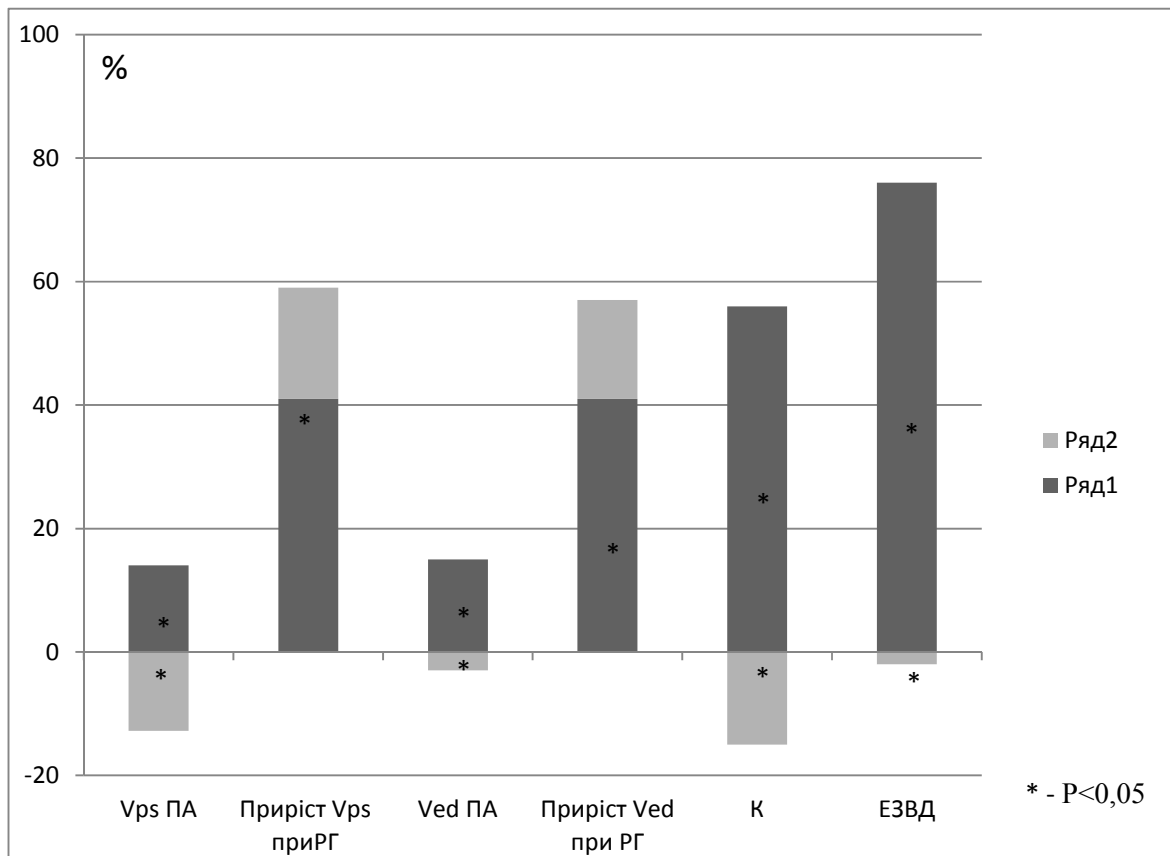


Рис. 6.2.1 Порівняльний аналіз показників функції ендотелію ПА та дрібних артерій її басейну у досліджуваних хворих групи ІА та ІІА після 6 місяців спостереження.

Примітки: За 0 на графіку взято 100% значення відповідних показників на початку дослідження.

В той же час в групі ІІА ендотеліальна дисфункція зберігалась та продовжувала прогресувати, та вираженість її ЕЗВД знизилась на 2% відносно вихідного значення (від $5,18 \pm 0,26$ до $5,12 \pm 0,27\%$, $P > 0,05$). Варто зазначити, що в групі лікування СЕТ (ІА) у 4 осіб спостерігалось відновлення ЕЗВД вище

10%, що дозволяє розцінювати у них функцію ендотелію, як нормальну. Ще одним підтвердженням функціональної нормалізації ендотелій-залежних механізмів в групі застосування СЕТ було зростання коефіцієнта чутливості до напруження зсуву на 65% від вихідного показника (від $0,052 \pm 0,003$ до $0,086 \pm 0,007$, $P < 0,05$).

Крім того, на фоні застосування препарату СЕТ суттєво відновлювалась функція і периферичних судин, про що свідчило збільшення приросту V_{ps} після декомпресії ПА на 45% (від $53,67 \pm 1,58$ до $99,3 \pm 5,06$ см/с на початку дослідження та від $61,2 \pm 2,34$ до $134,5 \pm 6,75$ см/с - на його завершальному етапі, $P < 0,05$) та приросту V_{ed} - на 41% (відповідно від $6,82 \pm 0,20$ до $8,8 \pm 0,9$ та від $7,88 \pm 0,94$ до $11,15 \pm 0,92$ см/с, $P < 0,05$), тоді як в групі хворих, які не отримували СЕТ приріст швидкості в ПА підчас реактивної гіперемії змінився менш виражено (на 16%).

При порівняльному аналізі результатів швидкісних характеристик кровотоку в ЗСА після 6 місяців дослідження в групі лікування не встановлено вірогідного зростання V_{ps} ЗСА ($80,96 \pm 4,01$ см/с справа та $77,84 \pm 6,32$ см/с зліва на початку дослідження в порівнянні з $81,4 \pm 4,8$ см/с справа та $20,18 \pm 1,97$ см/с зліва на завершальному етапі, $P > 0,05$) та V_{ed} ЗСА ($20,63 \pm 2,11$ см/с справа та $19,66 \pm 1,03$ см/с зліва на початку дослідження в порівнянні з $20,18 \pm 1,97$ см/с справа та $20,41 \pm 1,76$ см/с зліва на завершальному етапі, $P > 0,05$), і отримані дані дозволяють судити про їх збільшення лише на рівні тенденції (Табл. 6.2.2). Крім того, в групі лікування не встановлено вірогідних відмінностей і в показниках судинного опору в басейні ЗСА ($0,790 \pm 0,05$ справа та $0,802 \pm 0,05$ зліва на початку дослідження в порівнянні з $0,78 \pm 0,05$ справа та $0,78 \pm 0,07$ зліва в його кінці, $P > 0,05$).

Разом з тим, ТКІМ у хворих, яким застосовувався препарат СЕТ, вірогідно не зростала (від $0,96 \pm 0,01$ до $0,97 \pm 0,02$ мм справа та від $0,99 \pm 0,02$ до $0,98 \pm 0,03$ мм зліва в кінці дослідження, $P > 0,05$), що в умовах нормалізації судиннорухової функції та ендотеліальних механізмів антиатерогенного

захисту було свідченням відсутності інтенсивного прогресування атеросклеротичного процесу.

Таблиця 6.2.2

Порівняльний аналіз результатів оцінки структурно-функціонального стану екстракраніального відділу ЗСА отриманих під час УЗ-сканування на початку дослідження та після 6 місяців спостереження

Показник		Група I А	група I А через 6 міс.	Група II А	Група II А через 6 міс.
D правої ЗСА, мм	M $\pm$ m	6,15 $\pm$ 0,11	6,02 $\pm$ 0,41	6,08 $\pm$ 0,18	6,1 $\pm$ 0,2
	P		P>0,05		P>0,05
D лівої ЗСА, мм	M $\pm$ m	6,04 $\pm$ 0,09	6,01 $\pm$ 0,21	5,9 $\pm$ 0,1	5,9 $\pm$ 0,03
	P		P>0,05		P>0,05
ТКІМ правої ЗСА, мм	M $\pm$ m	0,96 $\pm$ 0,01	0,97 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,01
	P		>0,05		>0,05
ТКІМ лівої ЗСА, мм	M $\pm$ m	0,99 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,03	0,96 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,3
	P		>0,05		>0,05
Vps в правій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	80,96 $\pm$ 4,01	85,37 $\pm$ 5,31	83,21 $\pm$ 3,94	80,6 $\pm$ 2,16
	P		>0,05		>0,05
Vps в лівій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	77,84 $\pm$ 6,32	81,4 $\pm$ 4,8	79,54 $\pm$ 5,87	77,3 $\pm$ 4,49
	P		>0,05		>0,05
Vedв правій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	20,63 $\pm$ 2,11	20,18 $\pm$ 1,97	21,14 $\pm$ 1,61	22,34 $\pm$ 1,98
	P		>0,05		>0,05
Ved в лівій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	19,66 $\pm$ 1,03	20,41 $\pm$ 1,76	20,09 $\pm$ 1,4	20,9 $\pm$ 2,1
	P		>0,05		>0,05
RI судин басейну правої ЗСА	M $\pm$ m	0,790 $\pm$ 0,05	0,78 $\pm$ 0,05	0,793 $\pm$ 0,04	0,827 $\pm$ 0,02
	P		>0,05		>0,05
RI судин басейну лівої ЗСА	M $\pm$ m	0,802 $\pm$ 0,05	0,78 $\pm$ 0,07	0,798 $\pm$ 0,04	0,834 $\pm$ 0,05
	P		>0,05		>0,05

Вірогідної зміни в товщини КІМ не було встановлено і в групі, в якій лікування не застосовувалось, проте у 4 осіб було виявлено новоутворену атеросклеротичну бляшку, наявність якої визначали за різницею товщини двох суміжних ділянок КІМ більш ніж на 50% (Рис. 6.2.2).

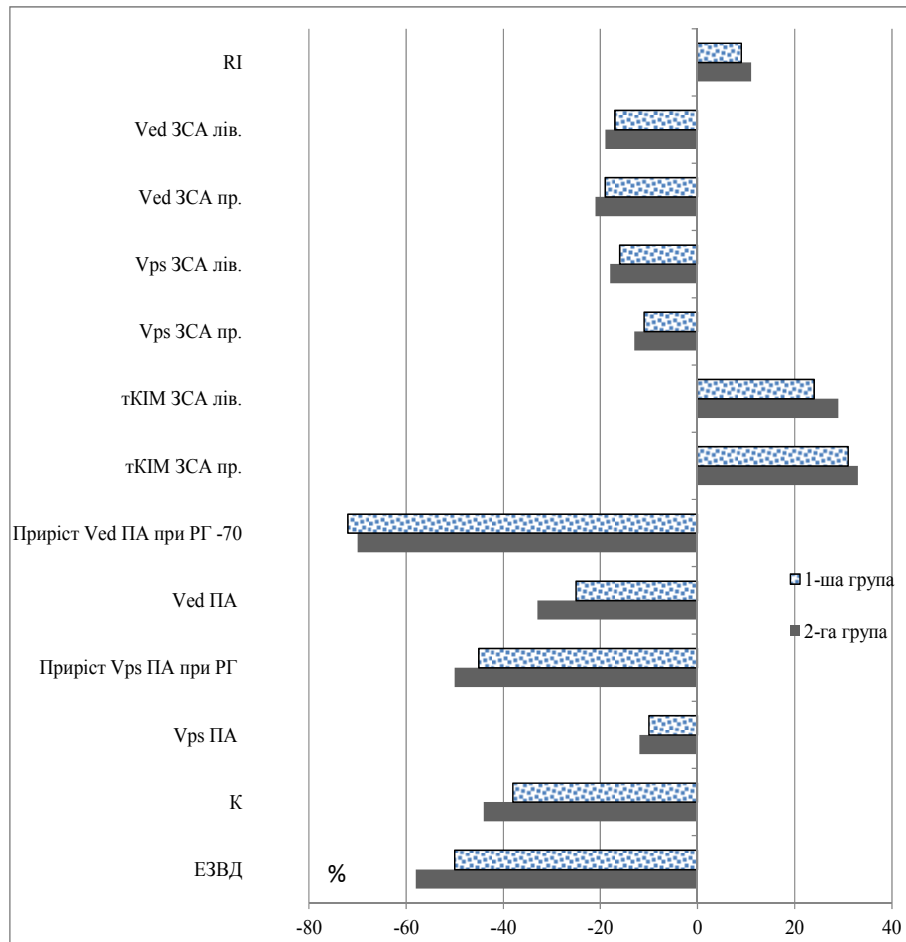


Рис. 6.2.2 Показники структурно-функціонального стану ЗСА у хворих на ОА та в групах ІА та ІІА на початковому етапі дослідження.

Примітки: За 0 на графіку взято 100% значення у здорових осіб.

Результати оцінки КПІ в групі протизапального лікування знаходились в межах нормативних значень, а також вірогідно не відрізнялись від початкового рівня ($1,07 \pm 0,06$ справа та $1,06 \pm 0,06$ зліва на початку дослідження в порівнянні з $1,06 \pm 0,06$ справа та $1,15 \pm 0,04$ зліва на завершальному етапі, $P > 0,05$) та від середнього показника в групі контролю ($1,08 \pm 0,05$ справа та $1,04 \pm 0,07$ зліва на початковому етапі в порівнянні з $1,09 \pm 0,04$ справа та $1,04 \pm 0,08$ зліва на завершальному етапі, $P > 0,05$) (Табл.6.2.3).

Таблиця 6.2.3

Порівняльний аналіз показника КПІ в досліджуваних групах хворих на початковому та заключному етапах дослідження.

Показник		Група I А	Група I А через 6 міс.	Група II А	Група II А через 6 міс.
КПІ справа	$M \pm m$	$1,07 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,07$	$1,08 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,04$
	P		$> 0,05$		$> 0,05$
КПІ зліва	$M \pm m$	$1,06 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,04$	$1,04 \pm 0,07$	$1,04 \pm 0,08$
	P		$> 0,05$		$> 0,05$

6.3 Дослідження впливу СЕТ на динаміку показників активності системного запального процесу, метаболізму вуглеводів та ліпідів, атерогенності та імуногенності ліпопротеїнів на фоні застосування статинів.

Лікування препаратом СЕТ на фоні використання статинів у хворих з МС та ОА високого кардіоваскулярного ризику (група ІВ), асоціювалась з додатковою його ефективністю як в пригніченні запального компоненту, так в значному зниженні інтенсивності оксидативного стресу. Так, рівень основного медіатора запалення в крові – СРП в групі ІВ до кінця спостереження виражено знизився - в середньому на $4,38$ мг/л (на 66%, від $7,11 \pm 0,69$ до $2,37 \pm 0,23$ мг/л, $P < 0,001$), що було на 40% більшим при порівнянні з особами,

яким застосовувався лише статин (від $6,56 \pm 0,63$ до $4,88 \pm 0,51$ мг/л, $P < 0,05$) (Таб.6.3.1).

Таблиця 6.3.1

Порівняльна характеристика показників системного запального процесу в ІА та ІІ групах після 6 місяців спостереження.

Показник		ІВ Початок дослідження	ІВ В кінці лікування	ІІВ Початок дослідження	ІІВ В кінці лікування
СРП, мг/л	$M \pm m$	$7,11 \pm 0,69$	$2,37 \pm 0,23$	$6,56 \pm 0,63$	$4,88 \pm 0,51$
	P		$< 0,001$		$< 0,05$
МДА МЦ, мкмоль/мг білка	$M \pm m$	$3,21 \pm 0,18$	$1,73 \pm 0,09$	$3,37 \pm 0,21$	$3,03 \pm 0,12$
	P		$< 0,001$		$> 0,05$
МДА сир., мкмоль/л	$M \pm m$	$3,32 \pm 0,17$	$1,62 \pm 0,11$	$3,27 \pm 0,21$	$1,96 \pm 0,15$
	P		$< 0,001$		$< 0,001$
Акт. АПФ, мккат/л	$M \pm m$	$51,56 \pm 3,21$	20,11	$48,72 \pm 3,07$	28,74
	P		$< 0,001$		$< 0,001$
Каталаза, мккат/л	$M \pm m$	$6,82 \pm 0,16$	$9,41 \pm 0,21$	$7,19 \pm 0,17$	$8,84 \pm 0,16$
	P		$< 0,001$		$< 0,001$

Крім того, значний протизапальний ефект комбінації СЕТ та статинів проявлявся і в пригніченні активності моноцитів крові, про що судили за зниженням вмісту МДА в МЦ на 46% (від $3,21 \pm 0,18$ до $1,73 \pm 0,09$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$). Застосування статинів в ІІВ групі також супроводжувалось зниженням активності моноцитів, проте в меншій мірі та не мало вірогідного характеру (на 10%, від $3,37 \pm 0,21$ до $3,03 \pm 0,12$ мкмоль/мг білка, $P > 0,05$). Як і в попередніх фрагментах дослідження було виявлено значну ефективність СЕТ в нормалізації інтенсивності вільнорадикальних реакцій, яка зберігалась і в комбінованому лікуванні. Середня концентрація кінцевого продукту оксидативного стресу - МДА в сироватці в групі ІВ до кінця дослідження

значимо знизилась та становила на 61% менше початкового значення (від $3,32 \pm 0,17$ до $1,62 \pm 0,11$ мкмоль/л, $P < 0,001$), тоді як в групі ІВ це зниження становило лише 40% (від $3,27 \pm 0,21$ до $1,96 \pm 0,15$ мкмоль/л, $P < 0,001$).

Разом з пригніченням запального компоненту у хворих, яким застосовувались СЕТ та статин було встановлено значиме зменшення вираженості гіперглікемії, про що судили за зниженням середнього вмісту глюкози натще на $1,34$ ммоль/л, що становило на 23 % менше вихідного значення (від $6,24 \pm 0,31$ до $4,8 \pm 0,27$ ммоль/л, $P < 0,001$) та зниженням HbA1c – на $0,91$ мкмоль фруктози/г Hb (на 16%, від $5,81 \pm 0,25$ до $4,9 \pm 0,28$ мкмоль фруктози/г Hb, $P < 0,05$). Зміна показників вуглеводного обміну на фоні застосування статинів була подібною за динамікою, проте значно менш вираженою, так середній вміст глюкози натще знизився на 12% (від $6,25 \pm 0,22$ до $5,5 \pm 0,21$ ммоль/л, $P < 0,05$), тоді як рівень HbA1c до кінця дослідження вірогідно не змінився (від $5,81 \pm 0,31$ до $5,23 \pm 0,26$ мкмоль фруктози/г Hb, $P > 0,05$) (Таб. 6.3.2).

Таблиця 6.3.2

Порівняльна характеристика показників ліпідного та вуглеводного обмінів в ІВ та ІВ групах після 6 місяців спостереження.

Показник		ІВ Початок дослідження	ІВ В кінці лікування	ІВ Початок дослідження	ІВ В кінці лікування
Глюкоза, ммоль/л	$M \pm m$	$6,24 \pm 0,31$	$4,8 \pm 0,27$	$6,25 \pm 0,22$	$5,5 \pm 0,21$
	P		$< 0,001$		$< 0,05$
HbA1c, мкмоль фр./1 г. Hb	$M \pm m$	$5,81 \pm 0,25$	$4,9 \pm 0,28$	$5,81 \pm 0,31$	$5,23 \pm 0,26$
	P		$< 0,05$		$> 0,05$

У хворих з МС в поєднанні з ОА, яким застосовувався препарат СЕТ та статин після 6 місяців комплексного лікування, спостерігались практично

оптимальні рівні показників обміну ліпідів, чого не вдавалось досягнути при монотерапії статинами (Таб 6.3.3).

Таблиця 6.3.3

Порівняльна характеристика показників ліпідного та вуглеводного обмінів в ІВ та ІІВ групах після 6 місяців спостереження.

Показник		ІВ Початок дослідження	ІВ В кінці лікування	ІІВ Початок дослідження	ІІВ В кінці лікування
ТГ, ммоль/л	M $\pm$ m	2,71 $\pm$ 0,19	1,5 $\pm$ 0,12	2,63 $\pm$ 0,23	1,83 $\pm$ 0,13
	P		<0,001		<0,01
ХС, ммоль/л	M $\pm$ m	6,34 $\pm$ 0,19	4,5 $\pm$ 0,16	6,09 $\pm$ 0,25	4,76 $\pm$ 0,17
	P		<0,001		<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	1,23 $\pm$ 0,12	0,7 $\pm$ 0,02	1,19 $\pm$ 0,12	0,83 $\pm$ 0,04
	P		<0,001		<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	0,94 $\pm$ 0,06	1,08 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,04	0,97 $\pm$ 0,04
	P		<0,05		<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	M $\pm$ m	4,15 $\pm$ 0,27	2,72 $\pm$ 0,12	4,0 $\pm$ 0,19	2,96 $\pm$ 0,12
	P		<0,001		<0,001
Апо А-1, мг/л	M $\pm$ m	88,3 $\pm$ 4,4	130,68 $\pm$ 6,88	87,4 $\pm$ 4,1	109,25 $\pm$ 6,19
	P		<0,001		<0,001
Апо В, мг/л	M $\pm$ m	132,4 $\pm$ 6,31	96,7 $\pm$ 4,1	124,6 $\pm$ 4,56	105,7 $\pm$ 3,9
	P		<0,001		<0,01

Так середній рівень ТГ в групі ІВ знизився на 45% (від 2,71 $\pm$ 0,19 до 1,5 $\pm$ 0,12 ммоль/л, P<0,001), тоді як концентрація ТГ в крові хворих, яким застосовували статини була меншою від початкового значення лише на 30% (від 2,63 $\pm$ 0,23 до 1,83 $\pm$ 0,14 ммоль/л, P<0,01). Вміст загального ХС в обох групах знижувався практично рівнозначно та становив 71% початкового рівня в групі ІВ (від 6,34 $\pm$ 0,19 до 4,5 $\pm$ 0,16 ммоль/л, P<0,001) та 78% початкового

рівня в групі ІІВ (від $6,09 \pm 0,25$ до $4,76 \pm 0,17$ ммоль/л, $P < 0,001$). Відповідно до динаміки зниження ТГ, аналогічно по вираженості та вірогідності зменшувався і вміст ХС ЛПДНЩ ($P < 0,01$). Концентрація ХС ЛПНЩ в умовах комбінованого лікування знизилась до $2,72$ ммоль/л (на 34%, від $4,15 \pm 0,27$ до $2,72 \pm 0,12$ ммоль/л, $P < 0,001$), тоді як лікування лише статинами не призводило до такого вираженого результату (на 26%, від $4,0 \pm 0,19$ до $2,96 \pm 0,12$, $P < 0,001$), що поряд з ефективністю комбінації протизапального та ліпідзнижуючого лікування на зниження вмісту ТГ, ХС, ХС ЛПДНЩ підтверджувало значимість запального компоненту в прогресуванні атерогенної дисліпідемії. Разом з цим, в умовах лікування СЕТ та статином у хворих групи ІВ рівень ХС ЛПВЩ до кінця лікування зростав на 15% (від $0,94 \pm 0,04$ до $1,08 \pm 0,05$ ммоль/л, $P < 0,05$), а при лікуванні статином - на 9% (від $0,89 \pm 0,04$ до $0,97 \pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,05$). Динаміка нормалізації ліпопротеїнового спектру крові закономірно відображалась в зниженні співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, значення якого в ІВ групі було в 2 рази зменшеним до кінця лікування (від $2,88 \pm 0,13$ до $1,43 \pm 0,05$, $P < 0,001$), та лише на 39% меншим початкового рівня в групі ІІВ (від $2,95 \pm 0,11$ до $1,79 \pm 0,07$, $P < 0,001$).

Крім кількісної нормалізації ХС ЛПВЩ у хворих, яким застосовувався препарат СЕТ в поєднанні з лікуванням статином, спостерігалось якісне відновлення їх антиатерогенних властивостей, про що судили по зростанню Апо А-1 на 48% до кінця лікування (від $88,3 \pm 4,4$ до $130,68 \pm 6,88$ мг/л, $P < 0,001$), тоді як в групі ІІВ це зростання було меншим, та становило 25% (від $87,4 \pm 4,1$ до $109,25 \pm 6,19$ мг/л, $P < 0,001$). В той же час, лікування статинами асоціювалось зі зниженням концентрації Апо В на 15% (від $124,6 \pm 4,56$ до $105,7 \pm 3,9$ мг/л, $P < 0,01$), яке було ще більш вираженим при додаванні до ліпідзнижуючих препаратів СЕТ (на 27%, від $132,4 \pm 6,31$ до $96,7 \pm 4,1$ мг/л, $P < 0,001$), що в умовах зменшення концентрації ХС ЛПНЩ свідчило про значне зниження концентрації високоатерогенних дрібних щільних часток.

Як результат пригнічення активності системного запалення, зменшення вираженості гіперглікемії, зменшення вираженості порушень ліпідного спектру крові у хворих обох груп спостерігалось зниження атерогенності плазми крові та її імуногенних властивостей (Таб. 6.3.4).

Таблиця 6.3.4

Порівняльна характеристика показників атерогенного навантаження плазми крові в ІА та ІІА групах після 6 місяців спостереження.

Показник		ІВ Початок дослідження	ІВ В кінці лікування	ІІ В Початок дослідження	ІІ В В кінці лікування
ХС ЦІК, мг/дл	M $\pm$ m	73,43 $\pm$ 4,71	34,51 $\pm$ 3,12	70,93 $\pm$ 4,54	43,26 $\pm$ 2,27
	P		<0,001		<0,001
ТГ ЦІК, мг/дл	M $\pm$ m	61,12 $\pm$ 4,27	33,0 $\pm$ 2,05	59,32 $\pm$ 3,94	36,78 $\pm$ 2,41
	P		<0,001		<0,001
ХС ММ, мкг/мг білка	M $\pm$ m	229,73 $\pm$ 8,18	119,46 $\pm$ 3,89	230,12 $\pm$ 8,76	149,58 $\pm$ 5,34
	P		<0,001		<0,001
ТГ ММ, мкг/мг білка	M $\pm$ m	219,63 $\pm$ 7,43	70,28 $\pm$ 2,64	214,38 $\pm$ 9,23	107,19 $\pm$ 3,04
	P		<0,001		<0,001

Так, згідно отриманих нами результатів, концентрації модифікованих ЛПНЩ, визначених за вмістом ХМ в ММ, в групах ІВ та ІІВ до кінця лікування не перевищували 52% (від 229,73 $\pm$ 8,18 до 119,46 $\pm$ 3,89 мкг/мг білка, P<0,001) та 65% (від 230,12 $\pm$ 8,76 до 149,58 $\pm$ 5,34 мкг/мг білка, P<0,001) від початкового рівня відповідно. Ще більш виражено під впливом лікування знижувався вміст ТГ в ММ, який знизився на 68% в групі ІВ (від 219,63 $\pm$ 7,43 до 70,28 $\pm$ 2,64 мкг/мг білка, P<0,001 та на 50% в групі ІІВ (від 214,38 $\pm$ 9,23 до 107,19 $\pm$ 3,04 мкг/мг білка, P<0,001), що опосередковано свідчило про зниження

модифікації ХС ЛПДНЩ. Разом з цим, комбіноване лікування СЕТ та статином мало виражену ефективність на пригнічення аутоантигенних властивостей ЛПНЩ та ЛПДНЩ, про що судили за зниженням до кінця 6-го місяця лікування вмісту ХС та ТГ в ЦІК на 53% (від $73,43 \pm 4,71$ до $34,51 \pm 3,12$ мг/дл, $P < 0,001$) та 46% (від $61,12 \pm 4,27$ до $33,0 \pm 2,05$ мг/дл, $P < 0,001$) відповідно. Застосування статину без додавання СЕТ в групі ІВ також знижувало здатність ЛП виступати в якості аутоантигенів, проте в меншій мірі, про що свідчили на 39% (від $70,93 \pm 4,54$ до $43,26 \pm 2,27$ мг/дл, $P < 0,001$) та на 38% (від $59,32 \pm 3,94$ до $36,78 \pm 2,41$ мг/дл, $P < 0,001$) менші рівні ХС та ТГ в ЦІК відповідно, при порівнянні з початковим значенням.

6.4 Дослідження ефективності СЕТ на динаміку показників структурно-функціонального стану периферичних артерій на фоні застосування статинів.

Застосування в комплексному лікуванні статину та СЕТ у хворих з МС в поєднанні з ОА ІВ групи асоціювалось зі значним відновленням ендотелій-опосередкованих функціональних можливостей ПА, що проявлялось як в нормалізації швидкості кровотоку у відповідь на декомпресію ПА, так і в зростанні дилататорної відповіді ПА в відповідь на гемодинамічний удар.

При вимірюванні початкового діаметру ПА до проведення манжеткової проби вірогідної різниці між отриманими даними в обох групах не було як на початку дослідження ($3,84 \pm 0,04$ мм в ПА групі в порівнянні з $3,83 \pm 0,07$ мм в ІВ групі, $P > 0,05$), так і в його завершенні ($3,8 \pm 0,05$ мм в ПА групі в порівнянні з $3,91 \pm 0,05$ мм в ІВ групі, $P > 0,05$) (Таб. 6.4.1).

Проте, після 6 місяців лікування при проведенні манжеткової проби та повторного вимірювання діаметру ПА в групі комбінованого застосування СЕТ та статину було встановлено виражене його зростання у відповідь на реактивну гіперемію (від $3,83 \pm 0,03$ до $4,21 \pm 0,04$ мм в кінці дослідження в порівнянні з $3,84 \pm 0,04$ до $4,03 \pm 0,04$ мм на його початку, $P < 0,05$), що в 2 рази

перевищувало приріст діаметру ПА на початку дослідження (на 99%, від $4,97 \pm 0,33$ % до $9,92 \pm 0,34$ %, $P < 0,001$) та, практично, досягало показника 10%, яке відповідає нормальному значенню у здорових.

Таблиця 6.4.1

Показники функціонального стану ПА в ІВ та ІІВ групах на початку дослідження та після 6 місяців лікування.

Показник	$M \pm m$	ІВ група, первинне обстеження	ІВ група, в кінці 6-го місяця	ІІВ група, первинне обстеження	ІІВ група, в кінці 6-го місяця
D0, мм	$M \pm m$	$3,84 \pm 0,04$	$3,83 \pm 0,03$	$3,96 \pm 0,05$	$3,91 \pm 0,05$
	P		$>0,05$		$>0,05$
D1, мм	$M \pm m$	$4,03 \pm 0,04$	$4,21 \pm 0,04$	$4,16 \pm 0,06$	$4,26 \pm 0,07$
	P		$<0,05$		$>0,05$
ΔD % (ЕЗВД)	$M \pm m$	$4,97 \pm 0,33$	$9,92 \pm 0,34$	$5,03 \pm 0,39$	$9,03 \pm 0,33$
	P		$<0,001$		$<0,001$
Vps до РГ, см/с	$M \pm m$	$50,23 \pm 1,74$	$63,20 \pm 3,06$	$52,18 \pm 2,12$	$62,61 \pm 2,35$
	P		$<0,001$		$<0,001$
Vps під час РГ, см/с	$M \pm m$	$95,06 \pm 3,08$	$146,1 \pm 4,10$	$103,50 \pm 4,31$	$142,68 \pm 4,7$
	P		$<0,001$		$<0,001$
Ved до РГ, см/с	$M \pm m$	$6,89 \pm 0,16$	$8,13 \pm 0,23$	$6,79 \pm 0,22$	$7,28 \pm 0,18$
	P		$<0,05$		$>0,05$
Ved під час РГ, см/с	$M \pm m$	$9,06 \pm 0,54$	$12,6 \pm 0,60$	$8,41 \pm 0,53$	$9,72 \pm 0,52$
	P		$<0,001$		$>0,05$
К	$M \pm m$	$0,061 \pm 0,003$	$0,09 \pm 0,003$	$0,057 \pm 0,002$	$0,082 \pm 0,003$
	P		$<0,001$		$<0,001$

В групі досліджуваних осіб, яким проводилось лікування лише статинами діаметр ПА під час РГ також виражено зростав (від $3,96 \pm 0,05$ до $4,16 \pm 0,06$ мм на початку дослідження в порівнянні з від $3,91 \pm 0,05$ до $4,26 \pm 0,07$ мм в кінці 6-го місяця, $P > 0,05$), так, приріст в відсотковому перерахунку становив 4,77%, що було на 79% більше початкового значення (від $5,03 \pm 0,39\%$ на початку дослідження до $9,03 \pm 0,33\%$ в кінці 6 місяця, $P < 0,001$).

Разом з цим, після 6 місяців лікування в досліджуваних хворих обох груп встановлено зростання швидкості кровотоку в ПА в умовах спокою – до проведення манжеткової проби. Так, V_{ps} в групі ІВ в кінці дослідження становив на 20% більше свого початкового значення (від $52,18 \pm 2,12$ до $62,61 \pm 2,35$ см/с, $P < 0,001$), в той час як в групі ІВ показник V_{ps} зріс більш значимо та перевищив вихідний рівень на 26% (від $50,23 \pm 1,74$ до $63,20 \pm 3,06$ см/с, $P < 0,001$). Разом з цим, у досліджуваних хворих групи ІВ після 6 місяців спостереження рівень V_{ed} в спокої вірогідно не змінився (від $6,79 \pm 0,22$ до $7,28 \pm 0,18$ см/с, $P > 0,05$), в той час як в групі комбінованого лікування встановлено його зростання на 18% (від $6,89 \pm 0,16$ до $8,13 \pm 0,23$ см/с, $P < 0,05$). Ще більш значимі результати отримано при визначенні приросту швидкості кровотоку під час РГ, зокрема приріст V_{ps} в групі ІВ збільшився на 47 % (від $50,23 \pm 1,74$ до $95,06 \pm 3,08$ см/с на початку дослідження в порівнянні з від $63,20 \pm 3,06$ до $146,1 \pm 4,10$ см/с в його кінці, $P < 0,001$). Подібно по динаміці зростала V_{ps} і в групі ІВ, проте ці зміни були виражені в меншій мірі (на 30%, від $52,18 \pm 2,12$ до $103,50 \pm 4,31$ см/с на початку дослідження в порівнянні з від $62,61 \pm 2,35$ до $142,68 \pm 4,7$ см/с в кінці 6-го місяця, $P < 0,001$). Крім того, після 6 місяців лікування в обох групах було встановлено збільшення приросту V_{ed} під час РГ, який в групі ІВ збільшився на 42% (від $7,28 \pm 0,18$ до $9,72 \pm 0,52$ см/с при порівнянні з від $6,79 \pm 0,22$ до $8,41 \pm 0,53$ см/с на початку дослідження, $P < 0,001$), а в групі ІВ його значення перевищило початкове на 77% (від $8,13 \pm 0,23$ до $12,6 \pm 0,60$ см/с в порівнянні з від $6,89 \pm 0,16$ до $9,06 \pm 0,54$ см/с на початку дослідження, $P < 0,001$).

Крім того, було встановлено відновлення уніфікованого показника – коефіцієнту чутливості до напруження зсуву, який враховує як вираженість дилатації ПА, так і ступінь приросту в ній швидкості кровотоку. Так, середній рівень К в групі поєднаного лікування зріс на 48% та досягнув значення $0,09 \pm 0,003$, що вірогідно не відрізнялось від показника у обстежених нами здорових осіб ($0,093 \pm 0,003$, $P > 0,05$). В групі ІІВ рівень К також виражено зростав до кінця лікування (на 43%, від $0,057 \pm 0,002$ до $0,082 \pm 0,003$, $P < 0,001$), проте був вірогідно меншим у порівнянні зі значенням у здорових осіб.

В той же час, при обстеженні брахіоцефальних судин, як в групі лікування статином, так і в групі комбінованого лікування значимої різниці в діаметрі ЗСА на початку та в кінці дослідження встановлено не було (Таб. 6.4.2). Крім того, в групі ІІВ не спостерігалось вірогідної динаміки товщини КІМ як справа (від $0,97 \pm 0,02$ до $0,94 \pm 0,01$ мм, $P > 0,05$) так і зліва (від $0,98 \pm 0,02$ до $0,93 \pm 0,01$ мм, $P > 0,05$). Проте, в кінці 6-го місяця лікування в групі ІВ товщина КІМ лівої ЗСА незначно, проте вірогідно зменшилась на 7% (від $1,0 \pm 0,02$ до $0,93 \pm 0,02$ мм, $P < 0,05$), при цьому значимого зниження товщини КІМ справа у хворих ІВ групи встановлено не було (від $0,98 \pm 0,02$ до $0,93 \pm 0,03$ мм, $P > 0,05$).

При оцінці V_{ps} та V_{ed} в правій та лівій ЗСА в групі досліджуваних хворих, які отримували статин вірогідних відмінностей між їх значеннями на початку та в кінці дослідження виявлено не було.

В групі застосування статину в комплексі з СЕТ рівень V_{ps} в обох ЗСА після 6 місяців лікування також вірогідно не відрізнявся (від $83,91 \pm 4,17$ до $91,26 \pm 4,94$ см/с в правій ЗСА та від $82,44 \pm 3,54$ до $92,31 \pm 4,56$ см/с в лівій ЗСА, $P > 0,05$), проте при оцінці V_{ed} лівої ЗСА було встановлено збільшення її величини на 26% (від $19,32 \pm 1,63$ до $24,43 \pm 1,96$ см/с, $P < 0,05$), в той час як справа вірогідної відмінності не спостерігалось (від $20,15 \pm 1,29$ до $24,54 \pm 2,02$ см/с, $P > 0,05$).

Таблиця 6.4.2

Показники структурно-функціонального стану судин басейнів ЗСА в досліджуваних групах на початку дослідження та в кінці 6 місяця спостереження.

Показник		ІВ група	ІВ група вкінці 6-го місяця	ІІВ група	ІІВ група вкінці 6-го місяця
D правої ЗСА, мм	M $\pm$ m	6,01 $\pm$ 0,27	6,03 $\pm$ 0,3	5,98 $\pm$ 0,23	5,95 $\pm$ 0,31
	p		>0,05		>0,05
D лівої ЗСА, мм	M $\pm$ m	6,09 $\pm$ 0,19	6,07 $\pm$ 0,21	6,01 $\pm$ 0,22	6,04 $\pm$ 0,20
	p		>0,05		>0,05
ТКІМ правої ЗСА, мм	M $\pm$ m	0,98 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,03	0,97 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,01
	p		>0,05		>0,05
ТКІМ лівої ЗСА, мм	M $\pm$ m	1,0 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,01
	p		<0,05		>0,05
Vps в правій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	83,91 $\pm$ 4,17	91,26 $\pm$ 4,94	82,87 $\pm$ 5,01	88,35 $\pm$ 4,23
	p		>0,05		>0,05
Vps в лівій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	82,44 $\pm$ 3,54	92,31 $\pm$ 4,56	80,19 $\pm$ 4,37	89,18 $\pm$ 6,21
	p		>0,05		>0,05
Ved в правій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	20,15 $\pm$ 1,29	24,54 $\pm$ 2,02	21,43 $\pm$ 1,84	22,98 $\pm$ 1,37
	p		>0,05		>0,05
Ved в лівій ЗСА, см/с	M $\pm$ m	19,32 $\pm$ 1,63	24,43 $\pm$ 1,96	18,94 $\pm$ 1,14	21,71 $\pm$ 1,85
	p		<0,05		>0,05

Поряд зі зниженням товщини КІМ на фоні лікування СЕТ та статином в ІВ групі спостерігалось вірогідне зростання КПІ справа (від 1,01 $\pm$ 0,05 до 1,18 $\pm$ 0,06, P<0,05), яке хоча і носило односторонній характер, проте також було важливим свідченням зворотнього ремоделювання судин (Таб. 6.4.3).

Таблиця 6.4.3

Порівняльна характеристика показника КПІ у досліджуваних групах на початку дослідження та після 6 місяців лікування.

Показник		Група ІВ	Група ІВ в кінці 6-го місяця	Група ІІВ	Група ІІВ в кінці 6-го місяця
КПІ справа	$M \pm m$	$1,01 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,05$
	p		$<0,05$		$>0,05$
КПІ зліва	$M \pm m$	$1,04 \pm 0,06$	$1,10 \pm 0,07$	$1,11 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,05$
	p		$>0,05$		$>0,05$

В той же час, застосування статину в ІІВ групі не асоціювалось зі значимим зростанням КПІ, а про його зміни можна було судити лише на рівні динаміки (від $0,98 \pm 0,03$ на початку дослідження до $1,10 \pm 0,05$ в його кінці справа та від $1,11 \pm 0,04$ на початку дослідження до $1,18 \pm 0,05$ в його кінці зліва, $P > 0,05$).

Таким чином, застосування препарату СЕТ у хворих з МС в поєднанні з ОА характеризувалось вираженим протизапальним ефектом та супроводжувалось терапевтичним впливом на прогресування порушень обміну вуглеводів та ліпідів у порівнянні з групою хворих, яка не отримували лікування препаратом СЕТ. Пригнічення імузапального процесу в комплексі з терапевтичним впливом на метаболічні порушення у досліджуваних хворих призводило до значимого пригнічення атерогенного та імуногенного потенціалу крові. Терапевтична ефективність препарату СЕТ зростала паралельно тривалості дослідження та досягала максимуму в його кінці.

Нормалізація запального статусу в комплексі з оптимізацією метаболізму та атерогенності плазми крові на фоні тривалого протизапального лікування супроводжувались покращенням функціонального стану ендотелію на макросудинному та мікросудинному рівнях, про що свідчили зростання

вираженості вазодилатації плечової артерії та збільшення приросту кровотоку при проведенні проби з реактивною гіперемією. Лікування препаратом СЕТ у хворих на з МС та ОА, суттєво не впливало на вираженість структурних порушень. В то же час, воно попереджувало їх подальше прогресування, тенденція до якого спостерігалась у хворих контрольної групи.

Застосування СЕТ в комплексі зі статином у досліджуваних хворих з МС в поєднанні з ОА характеризувалось додатковою терапевтичною ефективністю та супроводжувалось більш вираженим зниженням запальної активності, більш значним пригніченням вільнорадикальних реакцій при порівнянні з лікуванням статином. Ці зміни в ІВ групі поєднувалися з зі зниженням вираженості перманентної гіперглікемії, та нормалізацією показників обміну ліпідів в більшій мірі ніж при лікуванні статином. Зниження градації запального процесу та порушень метаболізму асоціювались зі значним зменшенням атерогенного та імуногенного потенціалу ліпідів плазми крові, що також мало місце при застосуванні статину, проте носило менш виражений та вірогідний характер. Крім того, комплексне лікування протизапальним препаратом СЕТ та ліпідзнижуючим препаратом групи статинів поєднувалось з практично повним відновленням функціональних ендотелій-опосередкованих механізмів, та асоціювалось з частковою нормалізацією ремоделювання периферичних артеріальних судин.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях.

1. 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*).

2. 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*).

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

4. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на значні досягнення останніх років в лікуванні та профілактиці захворювань атеросклеротичної природи, смертність від кардіоваскулярних подій на сьогоднішній день посідає провідне місце в структурі смертності в більшості країн світу. Важливою передумовою такого стану речей є характерний для останніх років тривалий безсимптомний перебіг атеросклерозу, наслідком чого є пізня його діагностика вже на фоні розгорнутих ускладнень. Ця форма клінічного перебігу захворювання найбільш типова для ситуацій, де атеросклероз виникає на фоні інших захворювань, які супроводжуються розвитком хронічного системного запалення, перш за все – системних ревматичних та аутоімунних захворювань, ожиріння, цукрового діабету. В таких умовах загальновизнаною є необхідність виявлення та терапевтичного втручання на доклінічному етапі атерогенезу, коли зміни ще мають зворотній характер, і саме в цих умовах лікування характеризується найбільшою ефективністю. В ряді досліджень показано, що хронічне системне запалення призводить до розвитку комплексу основних патогенетичних факторів атеросклерозу, серед яких дисліпідемія, ІР, порушення толерантності до ліпідів та глюкози, АГ, оксидативний стрес, активація коагулянтної системи крові. Ці дані послужили основою для до формування концепції МС [3, 4, 5].

Результати досліджень останніх років свідчать, що поєднання факторів кардіоваскулярного ризику в рамках МС є значно більш вірогідним предиктором розвитку коронарних захворювань та загальної смертності, ніж сумація відповідної кількості цих факторів [5, 9, 10]. Більшість вчених схиляються до думки про єдину патогенетичну роль ІР в розвитку усього комплексу метаболічних порушень. Проте, до сьогоднішнього дня залишається невирішеним ряд важливих питань відносно принципу діагностики МС, його значимості в розвитку серцево-судинної патології, а також патогенетичну єдність всіх компонентів МС [7, 8, 14].

Звертає увагу часте поєднання в клінічних умовах МС з хронічними запальними захворюваннями, а особливо, з ревматологічними ураженнями опорно-рухової системи. Більш того, результати досліджень останніх років демонструють залежність між активністю запального процесу в суглобах, кількістю компонентів МС та їх вираженістю, незалежно від інших факторів, зокрема підвищеної маси тіла. Крім того, хворі з таким поєднанням характеризуються більш раннім розвитком атеросклерозу, та більшою частотою кардіоваскулярної патології вцілому[74,75].

Причиною розвитку та прогресування МС та його наслідків у хворих на ревматичні захворювання суглобів може бути хронічне підвищення активності імунзапальних процесів. Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про здатність медіаторів запалення, зокрема фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6), С-реактивного протеїну (СРП), інгібітору активатора тканинного плазміногену -1 (РАІ-1) та інших викликати розвиток ІР з усім каскадом пов'язаних метаболічних порушень [89, 90].

Накопичення великої кількості даних клінічних та експериментальних досліджень стало підставою для створення концепції, згідно якої системне запалення є однією з важливих причин ІР, патогенетичною ланкою розвитку компонентів МС та їх поєднання в єдиний патологічний процес, що лежить в основі розвитку атеросклерозу та його клінічних проявів. Таким чином, протизапальні фармакотерапевтичні препарати розглядаються в теперішній час не тільки як основний принцип лікування хворих на системні ревматичні захворювання, але і як можливий підхід для попередження розвитку в цих умовах атеросклерозу та його клінічних проявів.

Останнім часом в комплексному лікуванні ревматологічних та інших захворювань запального характеру широко використовується системна ензимотерапія. Препарати СЕТ за цей час продемонстрували ефективну протизапальну дію, а в ряді досліджень встановлений також їх суттєвий вплив

на порушення метаболізму, перш за все – ліпідного [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Це стало підставою для планування даного дослідження, метою якого було визначення можливості попередження розвитку та прогресування атеросклерозу в умовах експерименту та у хворих з МС в поєднанні з ОА шляхом пригнічення системного запалення препаратами СЕТ, а також визначення механізмів її протекторної дії.

Нами було використано експериментальну модель МС на кролях, виконану за допомогою хронічного аліментарного навантаження ліпідами протягом 8 тижнів. Усіх тварин було розділено на 3 групи: в групу контролю увійшло 30 кролів, які не отримували лікування, в групу профілактики увійшло 10 кролів, які отримували препарат СЕТ з першого дня перебування на збагаченій ліпідами дієті, групу лікування становили 10 кролів, що отримували препарат СЕТ з початку 5-го тижня перебування на високожировій дієті. Всім тваринам проводилось дослідження активності системного запалення з визначенням інтенсивності оксидативного стресу, метаболізму вуглеводів та ліпідів, атерогенного та імуногенного потенціалу плазми крові.

Утримання кролів на високоліпідній дієті вже на перших етапах дослідження призводило до вираженого зростання активності запального процесу, інтенсивності вільнорадикальних реакцій, підвищення активності моноцитів, активності АПФ та зниження антиоксидантного захисту. Градація імунозапального процесу виражено зростала паралельно тривалості дослідження та досягала максимуму на його завершальному етапі. Так, в кінці 8 тижня експерименту рівень СРП перевищував початкове значення в 18 разів, інтенсивність вільнорадикальних процесів зросла в 7,4 рази, активність моноцитів була підвищена на 382 % , активність АПФ перевищувала початкове значення на 150% .

Отримані результати відповідають даним вітчизняної та зарубіжної літератури, де описано здатність гіперліпідемії індукувати розвиток

хронічного системного запалення [62, 64]. Зростання концентрації медіаторів запалення в умовах гіперліпідемії ймовірно пов'язане із міграцією та активацією моноцитів в вісцеральну жирову тканину з розвитком в ній інтенсивного запалення і секрецією його медіаторів в плазму крові [62, 154]. Це припущення підтверджується результатами дослідження, проведеного з залученням осіб з центральним типом ожиріння, у яких аліментарне ліпідне навантаження призводило розвитку вираженої ліпідемії та значного зростання концентрації в крові медіаторів запалення. До того ж, активація запального процесу у досліджуваних осіб поєднувалась з розвитком системної ІР в тісному кореляційному зв'язку з активністю запалення і концентрацією в крові його медіаторів. Крім того, істотну роль в розвитку системного запалення та наступного виникнення ІР відіграє активація ренін-ангіотензинової системи, а саме здатність ангіотензину II підвищувати експресію ядерного фактору транскрипції- κ B, стимулювати NADPH оксидазу ендотеліоцитів і запальних клітин крові [155].

Результати проведеного нами експериментального дослідження повністю відповідають приведеним даним та свідчать, що підвищення градації системного запалення у кролів контрольної групи поєднувалось з комплексом метаболічних порушень у вигляді прогресуючої гіперглікемії та дисліпідемії, в основі яких лежав розвиток вираженої ІР печінки та периферичних тканин. Так, у кролів контрольної групи на завершальному етапі експерименту чутливість периферичних тканин до інсуліну була зниженою на 85%, а гепатоцити повністю втрачали чутливість до інсуліну вже в кінці 4-го тижня, як відображення цих змін спостерігалось закономірне зростання вмісту глюкози (на 87%) та HbA_{1c} (на 263%). Порушення метаболізму ліпідів, що розвивалось у досліджених тварин, характеризувалось, перш за усе, вираженим прогресуючим зростанням концентрації в крові ТГ, ХС ЛПДНЩ, ВЖК та зниженням вмісту ХС ЛПВЩ на кожному наступному етапі спостереження. Ці зміни пояснюються тим, що зростання рівня ВЖК в крові

призводить до активації в тканинах печінки синтезу та секреції ЛПДНЩ з розвитком гіпертригліцеридемії. В здорових осіб інсулін пригнічує ці процеси, тоді як в умовах ІР його гальмівний вплив втрачається з подальшим розвитком гіперліпідемії [156].

Поєднання високої активності системного запалення та комплексу метаболічних порушень в контрольній групі кролів закономірно спричиняло зростання атерогенного та імуногенного потенціалу плазми крові, про що свідчило значне збільшення до кінця 8-го тижня експерименту концентрації в крові модифікованих ЛП та ЦК і вмісту в них ХС та ТГ. Тож, згідно отриманих в дослідженні результатів перебування кролів на збагаченій ліпідами дієті протягом 8 тижнів призводило до вираженої активації системного запалення, оксидативного стресу та усього комплексу проатерогенних метаболічних порушень, характерних для МС

Про системний характер вищеописаного комплексу порушень, а також важливу роль в його розвитку імунозапального процесу та вільнорадикальних реакцій свідчать результати проведеного парного кореляційного аналізу, в якому встановлено сильну пряму залежність між вмістом в крові СРП та активністю моноцитів ($r = 0,86$), вмістом в крові HbA1c ($r = 0,73$), глюкози ($r = 0,6$), ВЖК ($r = 0,43$), а також ІА ($r = 0,52$).

Залежність між активністю системного запалення, активацією вільнорадикальних реакцій та розвитком метаболічних порушень підтверджується також даними літературних джерел. Так, в дослідженні з залученням 2002 осіб без ЦД в рамках Framingham Offspring Study поширеність МС зростала в кожному тертілі показника оксидативного стресу відповідно в 3,2; 3,8 і 4,1 разів, що дозволяє розглядати оксидативний стрес як фактор розвитку ІР та МС, а його усунення – як один з шляхів відновлення чутливості до інсуліну [157].

Результати сучасних досліджень, присвячених принципу лікування МС, не дають однозначної відповіді на питання про можливість патогенетично

обґрунтованої одночасної корекції усього комплексу компонентів, що входять до складу синдрому [114, 117, 118, 119]. Дані літературних джерел та результати, які отримані в дослідженні і свідчать про провідну роль системного запалення у розвитку МС, стали основою для вивчення можливості застосування препарату СЕТ, який характеризується вираженим протизапальним та імуномодуючим ефектом, як засобу для терапевтичного втручання в перебіг МС [124, 125, 126].

При застосуванні препарату СЕТ в режимі профілактики, з першого дня перебування кролів на збагаченій ліпідами дієті, спостерігався його виражений протизапальний ефект. Варто відмітити, що ефективність препарату СЕТ протягом 2-х тижнів експерименту була незначною, проте на всіх наступних етапах спостерігалось виражене вірогідне і прогресуюче зменшення вмісту СРП, МДА та активності АПФ в плазмі крові поряд із зниженням активності циркулюючих моноцитів; максимальний ефект лікування спостерігався в кінці дослідження. Паралельно був виявлений також виражений захисний метаболічний та антиатерогенний вплив лікування, що проявлялось в зниженні ступеню ІР, гіперглікемії, в частковій нормалізації ліпідного спектру крові та пригніченні аутоантигенних та імуногенних властивостей ЛП.

Застосування препарату СЕТ в режимі лікування – з 5-го тижня перебування на збагаченій ліпідами дієті, також не характеризувалось суттєвою ефективністю в перші 2 тижні спостереження, проте в кінці 4-го тижня лікування і 8-го тижня перебування на ліпідній дієті був встановлений його значна захисна дія. Вона проявлялась попередженням прогресування і навіть частковою нормалізацією запального та оксидативного статусу, метаболізму ліпідів, ЛП та глюкози, атерогенних та імуногенних властивостей плазми. Цей ефект був менш вираженим у порівнянні з ефектом застосування препарату протягом 8 тижнів в режимі профілактики, але був достатньо співставним з ефектом застосування препарату в групі профілактики протягом

5-го – 8-го тижнів. Про це свідчила відповідність змін досліджуваних показників в групі лікування в кінці експерименту з тими, які спостерігались в групі профілактики в кінці 4-го тижня. Це означає, що менш виражене пригнічення системного запалення, оксидативного стресу, метаболічних порушень, проатерогенних властивостей ЛП крові в групі лікування зумовлене в першу чергу меншою тривалістю застосування препарату, а не зниженням його ефективності в результаті застосування на фоні вже розгорнутого патологічного процесу.

Отримані в експериментальній частині роботи результати були свідченням беззаперечної значимості системного запалення та оксидативного стресу в розвитку та прогресуванні комплексу метаболічних порушень та зростанні атерогенного потенціалу плазми крові. В клінічних умовах подібна ситуація може спостерігатись у хворих на хронічні захворювання з вираженим запальним компонентом, таких як остеоартроз, що за відсутності своєчасного втручання закономірно призведе до прискорення атеросклерогенезу та його клінічних проявів. Тому нами було поставлено завдання визначити можливості та ефективність протизапального лікування в пригніченні запального компонента та усього комплексу метаболічних проатерогенних порушень у хворих на остеоартроз у поєднанні із МС.

Проведена оцінка лабораторних показників у досліджуваних хворих свідчила про наявність хронічної персистенції системного запалення в крові з активацією лімфоцитів та високою інтенсивністю вільнорадикальних процесів, незважаючи на відсутність у них на момент обстеження та в близькому анамнезі загострень запального суглобового синдрому.

Підвищена активність імунозапального процесу у досліджуваних хворих супроводжувалась вираженими метаболічними порушеннями в вигляді зниження толерантності до глюкози, порушення пуринового обміну, розвитку атерогенної дисліпідемії. Отримані нами результати знаходять підтвердження в літературних джерелах, в яких описується часте поєднання захворювань, які

поєднуються з наявністю хронічних запалення, таких як ревматоїдний артрит, остеоартроз, аутоімунні процеси, із розвитком ІР та комплексу залежних від неї метаболічних порушень [159, 160, 160, 161]. В основі цього поєднання лежить здатність запального процесу і найважливіших його медіаторів впливати на метаболізм шляхом як безпосереднього впливу на активність ферментів, так і через пригнічення дії інсуліну, посилення ліполізу в атопічних жирових депо з підвищенням вмісту в крові ВЖК, пригніченням їх утилізації та зростанням в результаті синтезу та секреції печінкою ХС ЛПДНЩ, розвитком гупертригліцеридемії. Паралельно підвищується синтез загального ХС в печінці, що разом зі зниженням кліренсу ЛПНЩ призводить до розвитку гіперхолестеринемії.

Крім того, відомою є здатність прозапальних цитокінів (ФНП- α , інтерферону- γ , ІЛ-1 та ІЛ-6), які продукуються клітинами крові, знижувати чутливість тканин до інсуліну з наступним розвитком гіперглікемії та гіперліпідемії [162, 163]. Отримані нами дані підтверджують вищеописані припущення, так у групах досліджуваних хворих спостерігались ознаки зниженої чутливості тканин до інсуліну, що проявлялось на 50% та 40% вищим вмістом глюкози та HbA_{1c} в крові відповідно в порівнянні зі здоровими особами.

Як важливий фактор проатерогенного впливу системного запалення у досліджуваних хворих були порушення обміну ліпідів і ЛП крові. Як і в експериментальному фрагменті роботи, вони характеризувались зростанням вмісту в крові ТГ, ХС ЛПДНЩ та зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, зростанням ІА, що є характерним для діабетичної дисліпідемії.

В той же час, вміст ХС ЛПНЩ в цих умовах був помірно підвищений. Відомо є значний атерогенний потенціал ХС ЛПНЩ в умовах гіпертригліцеридемії та ІР навіть при незначній гіперхолестеринемії або її відсутності. В основі цього феномену лежить зменшення розмірів частинок ЛПНЩ, зростання їх щільності та кількості, що підтверджується високою

концентрацією в крові апоВ [164, 165]. Згідно з отриманими даними, вміст апоВ в крові у хворих з МС в поєднанні з ОА був збільшеним на 30% в порівнянні з нормальним значенням, що разом з помірно підвищеним вмістом ХС ЛПНЩ було вірогідним відображенням підвищеної кількості високоатерогенних дрібних щільних частинок ЛПНЩ.

Відомо, що в умовах системного запалення та оксидативного стресу, гіпертригліцеридемії та гіперглікемії виражено зростає модифікація ЛП з набуттям ними проатерогенних властивостей в результаті високої спорідненості зі скавенджер-рецепторами макрофагів. Значимість саме модифікованих, а не нативних ЛП в розвитку та прогресуванні атеросклерозу неоднократно підтверджено результатами експериментальних та клінічних досліджень [166, 167]. До того ж, окислення фосфоліпідів та модифікація апо-білків в ЛП призводять до виникнення у них імуногенних властивостей і сприяють їх трансформації в аутоантигени з розвитком аутоімунного запалення [168, 169]. Отримані в дослідженні результати оцінки атерогенного потенціалу плазми крові у хворих з МС в поєднанні з ОА свідчили про виражене його підвищення внаслідок модифікації ЛП, як атерогенної, так і імуногенної. Виявлене нами в умовах експерименту і у досліджуваних хворих значне багатократне зростання вмісту ХС та ТГ в мишачих макрофагах після інкубації з плазмою крові свідчило про наявність в ній значної кількості проатерогенно модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Значне аутоімунне запалення підтверджувалось зростанням концентрації ЦІК в плазмі крові, а збільшення вмісту ХС та ТГ в ЦІК вказувало на включення в їх склад в якості аутоантигенів модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Значимість системного запалення в розвитку усього комплексу метаболічних порушень, проатерогенної та імуногенної модифікації ЛП крові у досліджуваних хворих була підтверджена результатами парного кореляційного аналізу, в якому встановлено сильні прямі залежності між рівнем СРП в крові та концентрацією HbA1c ($r = 0,67$), вмістом ТГ в крові ($r =$

0,61), ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,44$), активністю АПФ ($r = 0,63$). Ще більш сильна та вірогідна залежність спостерігалась між активністю імунозапального процесу та показниками атерогенності і імуногенності плазми крові, і коефіцієнт кореляції між рівнем СРП в крові та вмістом ХС і ТГ в тестуючих мишачих макрофагах, ТГ в ЦІК вірогідно перевищував 0,7. Таким чином, отримані дані доводили значну роль системного запалення, як патогенетичного механізму розвитку та прогресування кластеру метаболічних порушень, та, особливо, формування високостерогенного потенціалу плазми крові.

Результати значної кількості досліджень і клінічних спостережень свідчать про часте поєднання хронічних запальних захворювань, зокрема ревматологічної патології, з наявністю структурно-функціональних змін артерій та раннього розвитку атеросклерозу. Так, у хворих на ревматоїдний артрит, подагру, ОА ендотеліальна дисфункція та потовщення КІМ зустрічаються значно частіше, ніж в середньому в популяції [171, 172, 172]. Більшість авторів пояснюють таке поєднання прямим впливом хронічного запального процесу та, перш за все, оксидативного стресу, як основного його ефекторного механізму, на механізми функціональної регуляції та процеси ремоделювання артеріальної стінки, а також опосередкованим – через активацію локальної судинної ренін-ангіотензинової системи. Основним джерелом вільних радикалів в умовах системного запалення є НАД(Ф)Н-оксидаза ендотеліоцитів та лейкоцитів, одним із головних активаторів якої є ангіотензин II, та циклооксигеназа ендотеліоцитів. Зростання внаслідок цього продукції супероксидного радикалу приводить до зниження біодоступності NO та розвитку ендотеліальної дисфункції [87], що в результаті пригнічує антимітогенну активність ендотелію та призводить до вираженої проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, збільшення її товщини та зменшення просвіту судини, формування бляшки. Крім того, зв'язування супероксидним радикалом оксиду азоту спричинює ріст концентрації пероксинітриду (ONOO-), який володіє цитотоксичною дією, індукує апоптоз, посилює продукцію

тромбоксану, лейкотрієнів, пригнічуює синтез простаглініну [90, 91]. Таким чином, в умовах оксидативного стресу не тільки втрачаються антиатерогенні та протизапальні захисні властивості NO, але і приєднуються додаткові механізми пошкодження. Серед факторів, які пригнічують активність ендотеліальної NO-синтази та зменшують продукцію NO також визначають підвищення концентрації медіаторів запалення, таких як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та інші.

Згідно отриманих нами результатів, підвищення активності системного запалення у досліджуваних хворих супроводжувалось змінами функціонального та структурного стану периферичних артерій. Так, при оцінці швидкісних показників кровотоку в плечовій артерії встановлено на 15% більш низький рівень V_{ps} та на 30% більш низький рівень V_{ed} у порівнянні з групою здорових осіб. Ще більш виражені відмінності спостерігались при проведенні порівняльного аналізу результатів визначення вираженості кровоток-залежної дилатації плечової артерії в умовах реактивної гіперемії, що проявлялось на 56% меншою дилататорною реакцією в відповідь на реактивну гіперемію, на 34% та 60% меншим приростом пікової систолічної та кінцеводіастолічної швидкості кровотоку на висоті реактивної гіперемії. Варто зазначити, що порушення мали місце як на рівні як дрібних, так і крупних артерій, про що свідчило зниження вираженості ЕЗВД плечової артерії в результаті дисфункції її ендотеліального шару, а також зменшення приросту швидкості кровотоку внаслідок порушення ендотеліальних механізмів на рівні мікроциркуляторного русла.

Наявність та суттєва вираженість генералізованої дисфункції ендотелію у хворих з МС в поєднанні з ОА супроводжувалась також більш низькими показниками коефіцієнту чутливості до напруження зсуву у порівнянні зі здоровими особами.

Генералізований характер структурно-функціонального судинного ремоделювання був підтверджений також даними, які були отримані при

ультразвуковому скануванні екстракраніального відділу ЗСА. У досліджуваних хворих встановлено знижені показники швидкості кровотоку та підвищення загального судинного опору в її басейні. Так, пікова систолічна швидкість та кінцево-діастолічна швидкість в загальній сонній артерії відрізнялась більш ніж на 12% та 17% меншим значенням. Крім того, виявлені ознаки ремоделювання стінки артерій, про що судили за перевищенням значення у здорових осіб товщини КІМ ЗСА більш ніж на 27%.

Іншою ознакою генералізованого характеру ремоделювання артеріальної стінки периферичних артерій було зниження показника КПІ, який у досліджуваних хворих залишався в межах нормальних значень, проте був вірогідно нижчим від показника у здорових осіб.

Результати парного кореляційного аналізу підтвердили наявність сильних залежностей між показниками системного запалення, метаболічного статусу, атерогенності плазми крові та структурно-функціональним станом артерій. Так встановлено сильний зворотний зв'язок між вираженістю ЕЗВД плечової артерії та вмістом СРП в крові ($r = -0,64$), активністю АПФ ($r = -0,57$), активністю моноцитів ($r = -0,7$), а також між коефіцієнтом чутливості до напруження зсуву та вмістом СРП в крові ($r = -0,77$), активністю моноцитів ($r = -0,75$). Крім того, встановлені зворотні кореляційні зв'язки між показниками атерогенності плазми та вираженістю ендотеліальної дисфункції в ПА, швидкісними показниками кровотоку в ПА та ЗСА, товщиною КІМ в ЗСА. Виявлено наявність зворотних кореляційних залежностей між показниками вираженості порушень ліпідного, вуглеводного обмінів та ЕЗВД, проте їх сила та вірогідність були нижчими при порівнянні з вищеописаними даними, що свідчило про менше самостійне значення метаболічного порушень в змінах функціональних властивостей ендотеліального покриву судин у порівнянні із впливом порушень запального запалення та оксидативного стресу.

Суттєвий вплив модифікації ЛП на генералізоване функціональне та структурне ремоделювання артеріальних судин також підтверджувався

результатами парного кореляційного аналізу. Про це свідчив високий рівень коефіцієнту кореляції між вмістом ХС та ТГ в мишачих макрофагах та циркулюючих імунних комплексах та вираженістю ЕЗВД, чутливістю ендотелію до напруження зсуву.

Таким чином, отримані в дослідженні результати доводять ключове значення системного запалення, як самостійного фактору в розвитку усього комплексу метаболічних порушень, в зростанні атерогенного та імуногенного потенціалу плазми крові, а також його прямого та опосередкованого впливу на порушення функціональної регуляції артерій, зниження ефективності механізмів антиатерогенного захисту та контролю процесів ремоделювання артеріальної стінки.

Застосування препарату СЕТ у хворих з МС в поєднанні з ОА ґрунтувалось на тому, що він має значну протизапальну активність, в основі якої лежить здатність протеолітичних ферментів папаїну та бромелаїну, які входять до його складу, зв'язувати і інактивувати прозапальні білкові медіатори типу цитокінів, сприяти фагоцитозу та подальшій елімінації прозапальних медіаторів білкової природи та ЦІК. Крім того, препарат СЕТ володіє здатністю пригнічувати синтез цитокінів та адгезивних молекул, що приводить до зниження їх концентрації в плазмі крові.

В проведеному клінічному фрагменті дослідження, як і раніше в експериментальному у кролів з моделлю МС, відмічено, що застосування СЕТ характеризувалось значною терапевтичною ефективністю як по відношенню до активності запального процесу, інтенсивності вільнорадикальних реакцій та активності ренін-ангіотензинової системи, так і відносно компонентів МС. Лікувальний ефект препарату наростав паралельно тривалості дослідження та досягав максимального значення в його кінці. Так рівень СРП в кінці 6 місяця дослідження знизився на 46% від початкового значення, активність моноцитів була знижена на 32%, інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів і вміст МДА в плазмі зменшились на 49%. В той же час, в контрольній групі

відбувалося прогресуюче зростання інтенсивності цих процесів – вміст в плазмі крові СРП в кінці 6-го міс. спостереження був вірогідно збільшений відносно вихідного рівня на 32%, активність моноцитів – на 41%, вміст МДА сир.– на 12,5 %.

Після 6 місяців лікування встановлено значне вірогідне зниження активності АПФ на 33%, що свідчило про пригнічення активності ангіотензину II, послабленню його прозапальної дії та здатності викликати функціональне і структурне ремоделювання судинної стінки. В той же час, активність АПФ у хворих групи контролю в кінці 6-го місяця спостереження була підвищена на 18% відносно вихідного значення. Аналогічні дані була отримані в експериментальному фрагменті дослідження, в якому застосування СЕТ у кролів з моделлю МС супроводжувалось зниженням приросту активності АПФ на 69% при застосування СЕТ в режимі попередження і на 25% відносно вихідного рівня - в режимі лікування.

Згідно даних раніше проведених досліджень, ренін-ангіотензинової системи відіграє вирішальну роль в розвитку як системного запалення, так і його наслідків у вигляді проатерогенної модифікації ЛП крові, розвитку і прогресуванню ІР і практично всіх компонентів МС, а також ремоделювання серцевого м'язу та судинної стінки [173,174].

В ряді досліджень показано, що здатність СЕТ відновлювати чутливість тканин до інсуліну зумовлена зниженням концентрації медіаторів запалення та пригніченням під її впливом протеазної активності крові, яка є значно підвищеною в умовах системного запалення. Збільшення активності матриксної металопротеїнази -9 в стінках мікросудин, в тучних клітинах та лейкоцитах спричинює руйнування рецепторів до інсуліну та зниження їх щільності на поверхні клітин. Разом з тим, її пригнічення закономірно призводить до відновлення експресії інсулінових рецепторів та нормалізації рівня глюкози в крові [91].

Відмічено виражений захисний ефект застосування препарату CET у хворих з MC у поєднанні з ОА, який попередив подальше прогресування порушення обміну глюкози, ліпідів та ЛП крові та супроводжувався їх частковою нормалізацією. Так, концентрація HbA1c в крові після 6 місяців застосування препарату була на 12 % ($P < 0,05$) меншою від вихідного значення, що характеризувало зниження вираженості перманентної глікемії та опосередковано свідчило про відновлення чутливості тканин до інсуліну. В той же час, у хворих контрольної групи рівень HbA1c в крові залишався незмінно підвищеним упродовж усього дослідження. Крім того, у досліджуваних пацієнтів встановлено також вірогідне зниження рівня ТГ в крові відносно вихідного рівня на 32% ($P < 0,05$), тоді як зниження рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та зростання ХС ЛПВЩ не мали вірогідного характеру і відбувалися лише на рівні тенденції. В той же час, в контрольній групі порушення ліпідного обміну та ЛП спектру кров продовжували зростати, і в кінці 6-го міс. дослідження рівень ТГ перевищив вихідний на 16% ($P < 0,05$). В результаті цих змін в групі пацієнтів, які отримували лікування відбувалось відновлення балансу між вмістом про- і антиатерогенних ЛП, що підтверджувалось зменшенням на 40% співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ ($P < 0,05$), тоді як у пацієнтів контрольної групи його значення зросло на 16% ($P < 0,05$).

Незважаючи на відсутність значного нормалізуючого впливу лікування на спектр ЛП крові, відмічалось значне зниження її атерогенного потенціалу. Було виявлено попередження модифікації ЛП та розвитку у них атерогенних і імуногенних властивостей, про що свідчило зменшення вмісту ХС та ТГ як в тестуючих мишачих макрофагах відповідно на 30%, ($P < 0,05$) та 56% ($P < 0,001$), так і в циркулюючих імунних комплексах (на 44%, $P < 0,01$ та на 39%, $P < 0,001$, ХС та ТГ відповідно).

Терапевтичний ефект препарату CET, який встановлено на комплекс запальних, метаболічних та атерогенних порушень у хворих з MC в поєднанні

з ОА, асоціювався з відновленням функціональних характеристик магістаральних та периферичних артерій. Так, в кінці 6 місяця лікування у хворих, яким застосовувався препарат СЕТ, встановлено зростання пікової систолічної швидкості в ПА на 14% ($P<0,05$). Ще більш значимий антиатерогенний ефект лікування проявлявся при проведенні проби з реактивною гіперемією, за результатами якої виявлено відновлення ЕЗВД на 76% ($P<0,001$) та чутливості ендотелію до напруження зсуву – (на 65%, $P<0,001$). Крім того, встановлено відновлення ендотелій-залежних механізмів на рівні дрібних артерій басейну ПА, про що свідчило зростання швидкісних показників кровотоку на висоті реактивної гіперемії в порівнянні з їх вихідним рівнями. Приріст пікової систолічної швидкості збільшився на 45% ($P<0,01$), кінцево-діастолічної швидкості – на 41% ($P<0,05$). Варто зазначити, що в групі лікування у 4 осіб спостерігалось відновлення ЕЗВД вище 10%, що дозволяє розцінювати у них функцію ендотелію, як нормальну. В той же час в групі хворих, які не отримували лікування вираженість дисфункції ендотелію залишалась незмінною та навіть ставала більш вираженою, а у 5 осіб ЕЗВД після 6 місяців дослідження ендотелій-залежна дилатація була відсутня повністю.

Застосування препарату СЕТ протягом 6 місяців дослідження, не супроводжувалось суттєвим вірогідним нормалізуючим впливом на вираженість структурного ремоделювання стінки артерій. Зміни швидкості кровотоку, рівня периферичного судинного опору в ЗСА та товщини КІМ відмічались тільки на рівні тенденції, що могло бути пояснено недостатнім терміном лікування узв'язку залученням до патологічного процесу глибоких шарів медії судин. Проте в контрольній групі пацієнтів, в якій лікування не проводилось, відмічено прогресуюче зростання вираженості ремоделювання стінки артеріальних судин, а у 4 досліджуваних осіб було виявлено наявність нових атеросклеротичних бляшок, які визначались при вимірюванні товщини двох суміжних ділянок судини, в яких товщина стінки відрізнялась більш ніж

на 50%. Ці дані свідчать про те, що застосоване лікування в більшій мірі впливає на функціональні зміни в судинній стінці і сприяє відновленню функції ендотелію, тоді як структурне ремоделювання значно більш резистентне до лікування і в меншій мірі піддається регресії, внаслідок значної резистентності вже розвинутих патологічних змін судинної стінки до лікування. Аналогічні дані отримані в ряді клінічних досліджень і при застосуванні інших принципів лікування, навіть при блокуванні ренін-ангіотензинової системи інгібіторами ангіотензин-перетворюючого фермента та блокаторами рецепторів до ангіотензину II [175, 176].

Таким чином, застосування препарату CET у хворих з МС в поєднанні з ОА характеризувалось вираженим протизапальним ефектом та супроводжувалось терапевтичним впливом на прогресування порушень обміну вуглеводів та ліпідів у порівнянні з групою хворих, яка препарат CET не отримувала. Пригнічення імузапального процесу в комплексі з терапевтичним впливом на метаболічні порушення у досліджуваних хворих призводило до значимого пригнічення атерогенного та імуногенного потенціалу крові. Терапевтична ефективність препарату CET зростала паралельно тривалості дослідження та досягала максимуму в його кінці.

Нормалізація запального статусу в комплексі з оптимізацією метаболізму та атерогенності плазми на фоні тривалого протизапального лікування супроводжувались покращенням функціонального стану ендотелію на макросудинному та мікросудинному рівнях, про що свідчили зростання вираженості вазодилатації плечової артерії та збільшення приросту кровотоку при проведенні проби з реактивною гіперемією. В той же час, лікування препаратом CET у хворих на з МС та ОА, суттєво не впливало на вираженість структурних порушень. В той же час, воно попереджувало їх подальше прогресування, тенденція до якого спостерігалась у хворих контрольної групи.

Застосування СЕТ в комплексі зі статином у досліджуваних хворих з МС в поєднанні з ОА високого кардіоваскулярного ризику характеризувалось додатковою терапевтичною ефективністю та супроводжувалось більш вираженим зниженням запальної активності, більш значним пригніченням вільнорадикальних реакцій при порівнянні з лікуванням статином. Зокрема рівень СРП в крові до кінця лікування знизився на 66%, інтенсивність вільнорадикальних реакцій зменшилась на 61%, активність моноцитів була меншою на 46% . Протизапальна активність лікування статинами була значно менш вираженою та не мала вірогідного впливу на активність моноцитів. Комплексне лікування досліджуваних хворих поєднувалися зі зниженням вираженості перманентної гіперглікемії, що проявлялось в зниженні HbA1c на 16% проти відсутності значимого впливу лікування статином. Більше того, згідно літературних джерел первинна профілактика серцево-судинних захворювань із застосуванням статинів асоціювалась в такій категорії хворих зі зростанням у подальшому ризику розвитку цукрового діабету II типу [177, 178], що спонукає до подальшого пошуку патогенетично-обґрунтованих та більш ефективних схем профілактики та лікування. Разом з цим додавання СЕТ на фоні лікування статином поєднувалось з нормалізацією показників обміну ліпідів та аполіпопротеїнів А-1 та В, рівні яких в таких умовах практично досягали нормального значення. Зниження градації запального процесу та порушень метаболізму асоціювались зі значним зменшенням атерогенного та імуногенного потенціалу ліпідів плазми крові в вигляді зниження активності модифікації ХСЛПНЦ та ХСЛПДНЦ на 48% та 68% відповідно, що також мало місце при застосуванні статину, проте носило менш виражений та вірогідний характер. Крім того, комплексне лікування протизапальним препаратом СЕТ та ліпідзнижуючим препаратом групи статинів поєднувалось з практично повним відновленням функціональних ендотелій-опосередкованих механізмів, про що судили за зростанням ЕЗВД до 9,92% та коефіцієнту чутливості до напруження зсуву до 0,09. Варто

зазначити, що додавання СЕТ до стандартного лікування статином асоціювалось з частковою нормалізацією ремоделювання периферичних артеріальних судин в вигляді зниження товщини КІМ однієї ЗСА на 7%, а також вірогідного одностороннього зростання КІІ, чого не спостерігалось при застосуванні статину. Про нормалізацію цих показників в інших артеріях можна було судити на рівні тенденції, що відповідає відомим літературним даним, згідно яких більш виражена нормалізація товщини КІМ спостерігалась, як правило, при більш тривалому лікуванні – 12 місяців та більше [179,180]

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 ремоделювання артеріальних судин: зростання на 33% ТКІМ загальної сонної артерії, зменшення на 17% КПІ, 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 імунозапального 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник) / Під ред. В.М. Коваленка., В.М. Корнацького. – К., 2008. – 111 с.
2. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги (аналітично-статистичний посібник) / Під ред. Ю.О. Гайдаєва, В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2007. – 97 с.
3. Митченко Е.И. Профиль сердечно-сосудистых факторов риска в городской популяции Украины и пути их устранения. /Митченко Е.И.// Здоров'я України.— 2012.— № 2 (22).— С. 47.
4. Коваленко В.М. Калькулятор кардіоваскулярного ризику /Коваленко В.М.// Здоров'я України.— 2010.— № 3 (тематичний номер).— С. 6.
5. Greenland P. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. /Greenland P., Knoll M.D., Stamler J. et. al.// JAMA.-2003.-Vol.290.-P. 891-897.
6. Ray K.K.Traditional risk factors of cardiometabolic risk /Ray K.K., Cannon C.P.// Atlas of cardiometabolic risk/ K. Ray, E. Cefalua, C. P. Cannon.// Informa Healthcare – 2007. – С.87-104.
7. Reilly M.P. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis / Reilly M.P., Wolfe M.L, Rhodes T. et al.// Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P.803-809.
8. Resnick H.E. Insulin resistance, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the strong heart study /Resnick H.E. // Diabetes care. – 2003. – Vol. 26. – P.861-867.
9. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of evidence / Ford E.S.// Diabetes Care. – 2005. – Vol.28 – P. 1769-1778.

10. Malik S. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults /Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., Kamath, T. V., L'Italien, G. J., Pio, J. R., Williams, G. R. // *Circulation*. – 2004. – 110(10) – P.1240–1245.

11. Reaven G.M. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease /Reaven G.M. // *Diabetes*. – 1988. – Vol.37. – P.1595-1607.

12. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease /Reaven G.M. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2003. – Vol.88, №6. – P.2399-2403.

13. Grundy, S. M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition /Grundy, S. M., Brewer, H. B., Jr. Cleeman, J. I., Smith, S. C., Jr., Lenfant, C. // *Circulation*. – 2004. – Vol.109(3). – P.433 – 438.

14. Lakka H.M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. /Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., et al. // *J. Am. Med. Assoc.* – 2002. – 288. – P.2709-2716.

15. Ford E.S. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 // *Circulation*. – 2003. – Vol.108. – P.1053-1058.

16. Glund S. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle /Glund S., Deshmukh A., Long Y.C. // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P.1930-1937.

17. Houstis N. Reactive oxygen species have a casual role in multiple forms of insulin resistance /Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. // *Nature*. – 2006. – Vol.440. – P.944-948.

18. Sartipy P. Monocyte Chemoattractant protein 1 in obesity in insulin resistance /Sartipy P., Loskutoff D.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2003. – Vol.100. – P.7265-7270.

19. Tam L.S. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. /Tam L.S., Fan B., Li E.K., et. al.// J. Rheumatol. – 2003. – V. 30 (7). – P. 1479-1484.

20. Sellam J. Is osteoarthritis a metabolic disease? /Sellam J., Berenbaum F.// Joint Bone Spine. – 2013. – 80(6). – P.568-73.

21. Monira H. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study /Monira H., Wang Y., Cicuttini F., Simpson J., et al.// Semin Arthritis Rheum. – 2014. – Vol.43(4). – P.429-36.

22. Hage. M.P. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role./ Hage. M.P., Al-Badri M.R., Azar S.T.// Ther. Adv. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol.5(4). – P.77-85.

23. Следзевская И.К. Системная энзимотерапия при сердечнососудистых заболеваниях /Следзевская И.К. с соавт.// Системная энзимотерапия. -Киев, 2000.-С. 12-13.

24. Коваленко И.К. Системная энзимотерапия в ревматологии. /Коваленко И.К. с соавт.// Системная энзимотерапия. Киев, 2000. -С.79-82.

25. Baumhackl U, Kappos L, Radue E.W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral hydrolytic enzymes in relapsing multiple sclerosis./Baumhackl U., Kappos L., Radue E.W, et al.// Mult Scler (England). – 2005. – 11(2). – С.166-168.

26. Guggenbichler J.P. Einfluß hydrolytischer Enzyme auf Thrombusbildung und Thrombolyse /Guggenbichler J.P.// Med.Welt.-1988.-Vol.39.-P. 277-280.

27. Hall D.A.The effect of enzyme therapy on plasma lipid levels in the elderly /Hall D.A., Zaiac A.R., Cox R., Spanswick J.// Atherosclerosis.-1982.-Vol.43.-P.209-215.

28. Kleef R. Selective modulation of cell adhesion molecules on lymphocytes by bromelain protease 5/Kleef R., Delohery T.M., Bovbjerg D.H.// Pathobiology. – 1996. – Vol.64. – P. 339-346.
29. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2013. – С. 239.
30. Zimmet P. The IDF definition / Zimmet P., Alberti G. // Diabetes Voice. – 2006. – Vol. 51. – P. 11-14.
31. Ford E.S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using 2 proposed definitions / Ford E.S., Giles W.H. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 575–581.
32. Meigs J.B. Framingham Offspring Studies / Meigs J.B., Wilson P.W., Nathan D.M. et al. // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 2160–2167.
33. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute / Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 433–438.
34. Hu G. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non diabetic European men and women / Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P.1066–1076.
35. Muntner P. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease 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) / Muntner P., He J., Chen J. et al. // Ann. Epidemiol. – 2004. – Vol. 14. – P. 686–695.
36. Eckel R.H. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease: AHA Nutrition Committee / Eckel R.H., Krauss R.M. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2099–2100.

37. Eckel R.H. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association / Eckel R.H. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3248–3250.

38. Mokdad A.H. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States / Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S. et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 1195-1200.

39. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 782–787.

40. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic. /Zimmet P., Albert K.G., Snanb J.// *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P782-787.

41. Hu F.B. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women / Hu F.B., Meigs J.B., Li T.U.// *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P.693-700.

42. Laaksonen D.E. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study /Laaaksonen D.E., Lakka H.M., Niskanen L.K.// *Am. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 156. – P.1070-1077.

43. Athyros V.G. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study. /Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al. // *Cuur. Med. Opin.* – 2004. – Vol.20. – P. 1691-1701.

44. Balkau B. Comment on the provisional report from the WHO Consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)./ Balkau B., Charles M. A. // *Diabet. Med.* – 1999. - 16(5) – P. 442–443.

45. Marchesini G. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes./ Marchesini G., Forlani G., Cerrelli F., Manini R., ets.// *Diabet. Med.* – 2004. - 21 (4). – P.383 – 387.

46. Alberti K. Harmonizing the metabolic syndrome /Alberti K., Robert H., Scott M. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645.

47. Day C. Diagnostic definitions – metabolic syndrome // Br.J.Diab. Vasc. Dis. – 2005. – Vol. – P.115-118.
48. Inglesson E. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes /Inglesson E.,Sullivan L.M.,Murabito J.M., et al.// Diabetes. – 2007. – Vol.56. – P.1718-1726.
49. Cameron A. J. Comparison of WHO and NCEP metabolic syndrome definitions over 5 years in Mauritius /Cameron A. J., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., Chitson, P., Alberti, K. G. // Diabetologia. – 2003. – Vol.46(Suppl. 2), A3068.
50. Khot U.N. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease / U. N. Khot, M. B. Khot, C. T. Bajzer et. al. // JAMA.- 2003.-Vol 290.-P.898-904.
51. Girman. C.J. The metabolic syndrome and risk of major coronary event in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force /Texas Coronary Prevention Study (AFCAPS/TexCaps) /Girman. C.J., Rhodes T., Mercuri M., et al. //Am.J. Cardiol. – 2004. – Vol.93. – P. 136-141.
52. Girman. C.J. An exploratory analysis of criteria for the metabolic syndrome and its prediction of long-term cardiovascular outcomes. The Hoorn Study. //Girman. C.J., Dekker J.M., Rhodes T., et al.//American J. Epidemiology. – 2005. – Vol.162,№5 – P.438-447.
53. Alexander, C. M. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. /Alexander, C. M., Landsman, P. B., Teutsch, S. M., Haffner, S. M.// Diabetes. – 2003. – Vol.52(5). – P.1210–1214.
54. Golden S.H. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the risk atherosclerosis in communities study /Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J. et al.// Diabetes. – 2002. – Vol.51. – P.3069-3076.

55. Franklin S.S., Barboza M., Pio J.R. et al. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome /Franklin S.S., Barboza M., Pio J.R. et al. // J.Hypertens. – 2006. – Vol.24. – P.2009-2016.

56. Aso Y. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor /Y.Aso, S. Wakabayashi, R. Yamamoto et. al.// Diabetes Care. – Vol. 29(9). – 2005. – P.2211-2216

57. Rutter M.K. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study./ Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.M., D'Agostino R.B., Wilson P.W.// Diabetes. – 2005. – Vol.54(11). – P.3252-7.

58. Williams P.T. Weight-related increases in hypertension? Hypercholesterolemia, and diabetes risk in normal weight male and female runners . /Williams P.T., Hoffman K., La I. // Arterioscler. Thromb. Vask. Biol. – 2007. – Vol.27. – P.1811-1820.

59. Khavdhari L. Obesity and comorbid conditions/ Khavdhari L., K.C. McCowen, G.L. Blackburn // Clin. Cornestone. – 1999. – Vol. 2(3). – P.17-31.

60. Tomlinson J.W. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5 α -reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss./Tomlinson J.W., Finney J., Hughes B.A. et al.// Diabetes . – 2008. – Vol.57. – P.1536-1543.

61. Tiikkainen M. Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes /Tiikkainen M., Tamminen M., Hakkinen A.M.// Obes.Res. – 2002. – Vol.10. – P.859-867.

62. Yu R. Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice / Yu R., Kim C.-S., Kwon B.-S., Kawada T.// Circ. Res. – 2006. – Vol.14. – P.1353-1362.

63. Hayashi T. Visceral adiposity, not abdominal subcutaneous fat area, is associated with an increase in future insulin resistance in Japanese Americans /Hayashi T., Boyko E.K., McNeely M.J. et al. // *Diabetes*. – 2008. – Vol.57. – P.1269-1275.

64. Butler S.O. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients /Butler S.O., Btaiche I.F., Alaniz C. // *Pharmacotherapy*.-2005.- Vol.25.-P.963–976.

65. Berg A. H. Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF- κ B expression and activity/ Berg A. H, Lin Y, Lisanti M. P. et al.//*Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*-2004.-Vol. 287.-P.E1178–E1188.

66. Tsuchida A. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPRA α) activation increases adiponectin receptor and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPRA α , γ , and their combination /Tsuchida A., Yamauchi T., Takekawa S.// *Diabetes*. – 2005. – Vol.54. – P.3358-3370.

67. Goodpaster B.H. Subcutaneous abdominal Fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat /Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.A., Kelley D.E. // *Diabetes*. – 1997. – Vol.46. – P.1579-1585.

68. Lundbye J.B. Statin use in metabolic syndrome / Lundbye J.B., Thompson P.D.// *Cur. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol.7. – P.17-21.

69. Despres J.P. Metabolic syndrome: The dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance /Despres J.P., Brewer H.B. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 10 (Suppl.B). – P.B1-B3.

70. Meighs J.B. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham offspring study/ Meighs J.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W. et al. // *Diabetes*. – 1997. – 46. – P.1594-1600.

71. Meighs J.B. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / Meighs J.B., Wilson P.W., Fox C.S., Vasan R.S., Nathan D.M. // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2006. – 91(8). – P.2906-12.

72. Ferrannini E. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk / Ferrannini E., Sironi A.M., Iozzo P., Gastaldelli A. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol.10(Suppl.B). – P.4-10

73. Xu H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance / Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P.1821-1830.

74. Reid J. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians. / Reid J., Morton D., Wingard D. // *Ethn. Dis.* – 2010. – Vol.20 (4). – P.416–422.

75. Tam L.S. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. / Tam L.S., Fan B., Li E.K., et. al. // *J. Rheumatol.* – 2003. – V. 30 (7). – P. 1479-1484.

76. Sellam J. Is osteoarthritis a metabolic disease? / Sellam J., Berenbaum F. // *Joint Bone Spine.* – 2013. – 80(6). – P.568-73.

77. Puenpatom R. A. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. / Puenpatom R. A., Victor T. W. // *Postgrad. Med.* – 2009. – Vol.121 (6). – P.9–20.

78. Yoshimura N. Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study. / Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. // *Mod Rheumatol.* – 2014. – Vol. 20. – P.1-11.

79. Ford E.S. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 76. / Ford E.S. // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P.1053-1058.

80. Беялов Ф. И. (2011) Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности.— Иркутск, 2011.— 305 с.

81. Ramírez-Marrero F.A. Metabolic syndrome in relation to cardiorespiratory fitness, active and sedentary behavior in HIV+ Hispanics with and without lipodystrophy./Ramírez-Marrero F.A., Santana-Bagur J.L., Joyner M.J., Rodríguez-Zayas J., Frontera W.// Health Sci. J. – 2014. – Vol.33(4). – P.163-9

82. Jahangiry L. Modifiable lifestyle risk factors and metabolic syndrome: opportunities for a web-based preventive program./ Jahangiry L., Shojaeizadeh D., Montazeri A., Najafi M., Mohammad K., Abbasalizad Farhangi M.//J. Res. Health Sci. – 2014. – Vol.14(4). – P.303-7.

83. Gennuso K.P. Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components./Gennuso K.P., Gangnon R.E., Thraen-Borowski K.M., Colbert L.H., Jahangiry L., Shojaeizadeh D., Montazeri A., Najafi M., Mohammad K., Abbasalizad Farhangi M.// Diabetologia. – 2014. - Vol 5. – P.63-68.

84. Baraf M.S. Tolerability of topical diclophenac sodium 1% gel in seniors and comorbidities./ Baraf M.S. //Am. J. Gold Geriatr. Pharmacoter. – 2012. – Vol. 10(1). – P.47-60

85. Белоусов Ю. В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы /Белоусов Ю. В. // Здоровье ребенка. – 2012. - №1 (36): – С. 134–136.

86. Gajewska E. Obesity itself does not influence BDNF serum levels in adults./Gajewska E., Sobieska M., Lojko D., Wieczorowska-Tobis K., Suwalska A.// Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2014. – Vol.18(21). – P.3246-50.

87. Vita J. A. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study /Vita, J. A., Keaney, J. F. Jr, Larson, M. G., Keyes, et al. // Circulation. – 2004. – Vol.110. – P. 3604–3609.

88. Roberts A.W. Peroxisome proliferator - activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions /Glund S., Deshmukh A., Long Y.C. // Curr. Opin. Lipidol. – 2003. – Vol.14. – P.567-573.

89. Glund S. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle /Glund S., Deshmukh A., Long Y.C. //Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P.1930-1637.

90. Houstis N. Reactive oxygen species have a casual role in multiple forms of insulin resistance. /Houstis N., Rosen E.D., LanderE.S. // Nature. – 2006. – Vol.440. – P.944-948.

91. Sakaida I. The role of oxidative stress in NASH and fatty liver model./Sakaida I., Okita K. //Hepatol.Res. – 2005. – Vol.33. – P.128-131.

92. Sartipy P. Chemoattractant proteil 1 in obesity in insulin resistance /Sartipy P., Loskutoff D.J. Monocyte. // Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2003. – Vol.100. – P.7265-7270.

93. Natarajan R. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease / R. Natarajan, J. L. Nadler // Arterioscler. Throm. Vasc. Biolog.- 2004.- Vol. 24.- P.1542- 1548.

94. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation /Koenig W. // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1 (Suppl. T). – P.19-26.

95. Т. В. Вольнова. Перекисная модификация липопротеинов низкой плотности приводит к рецептор-независимой аккумуляции холестерина в моноцитах человека / Т. В. Вольнова., О. М. Панасенко, Н. В. Заречнева [и др.] // Биол. Мембраны.- 1990.- Т.7, №2.- С.141-147.

96. S. Kathiresan. Increased small low-density lipoprotein particle number. A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study/162.

S. Kathiresan, J. D. Otvos, L. M. Sullivan et. al. // Circulation.-2006.-Vol.113.- P.20-29.

97. Ross R. Hyperlipidemia and atherosclerosis./ Ross R, Harker L.// Science -1976. - №193. – С.1094-1100.

98. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза)./Титов В.Н. // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.

99. Noll G. Influence of lipoproteins of endothelial function /Noll G., Luscher T.F.// *Thromb Res.* – 1994. – Vol.74. – S45-S54.
100. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
101. Blake G.J. Low-density lipoprotein particle cardiovascular disease in women / Blake G.J., Otvos J.D., Rifai N., Ridker P.J. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1930-1937.
102. Anderson T.J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction /Anderson T.J. // *Heart Failure Reviews.* – 2003. – Vol. 8. – P. 71-86.
103. Nisoli E. Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals /Nisoli E., Falcone S., Tonello C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. – Vol. 119. – P.16507-16512.
104. Guzik T.J., West N.E.J., Black E. et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase. /Guzik T.J., West N.E.J., Black E. et al.// *CirculatRes.* – 2000. – Vol.86. – P.85-90.
105. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction /Harrison D.G. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 19. – P. 23-27.
106. Chartrain N.A. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. /Chartrain N.A., Geller D.A., Koty P.P. et al. // *J. Biol Chem* – 1994. – Vol. 269. – P. 6765-6772.
107. Lamas S. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform /Lamas S., Marsden P.A., Li G.K. et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1992. – Vol.89. – P.6348-6352
108. Yoshizumi M. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life /Yoshizumi M., Perrella M.A., Bumett J.C., Lee M.-E. // *Circulat Res.* – 1993 – Vol.73 – Vol.205-209.
109. Sumiyoshi K., Mokumo H., Lesaki T. et al. Deletion of the Fc receptors – chain preserves endothelial function affected by hypercholesterolemia in

mice fed on a high-fat diet /Sumiyoshi K., Mokumo H., Lesaki T. et al.// Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 80. – P. 463-470.

110. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease Pincus T. / Curr. Rheumatol. – 2001. – 3(6). -P. 524-34.

111. Ridker P.M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy Ridker P.M., Cannon C.P. Morrow D. et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P.20-28.

112. Schaefer A.J. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein –associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease versus control subjects. /Schaefer A.J., McNamara J.R., Asztalos B.F. et al. // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol.95. – P.1025-1032.

113. Ray S. Statins: Can we advocate them for primary prevention of heart disease? /Ray S., Jindal A.K., Sengupta S., Sinha S. //Med. J. Armed. Forces India. – 2014. – Vol.70(3). – P.270-3.

114. Buettner C. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis./Buettner C., Rippberger M.J., Smith J.K., Leveille S.G., Davis R.B., Mittleman M.A.//Am. J. Med. – 2012. – Vol.125(2). – P.176-82.

115. Hino I. Pravastatin-induced rhabdomyolysis in a patient with mixed connective tissue disease./Hino I., Akama H., Furuya T., Ueda H., Taniguchi A., Hara M., Kashiwazaki S.// Arthritis Rheum. – 1996. – Vol.39(7). – P.1259-60.

116. Peeters G. Is statin use associated with new joint-related symptoms, physical function, and quality of life? Results from two population-based cohorts of women./Peeters G., Tett S.E., Conaghan P.G., Mishra G.D., Dobson A.J.//Arthritis. Care. Res. – 2015. – Vol.67(1). – P.13-20.

117. Mansi I. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries./ Mansi I., Frei C.R., Pugh M.J., Makris U., Mortensen E.M.// JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol.173(14). – P.1-10

118. Berger J. The mechanisms of action of PPARs/Berger J., Moller D.E.// *Annu. Rev. Med.* – 2002. – Vol.53. – P.409-435.
119. Pfutzner A. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycaemic control: Results from the pioneer study /Pfutzner A., Marx N., Lubben G. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1925-1931.
120. Schupp M. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma activity/ Schupp M.// *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P.2054-2057.
121. Panchal S.K. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. /Panchal S.K., Poudyal H., Brown L. // *J. Nutr.* – 2012. – Vol.142(6). – P.1026-1032.
122. Sutherland W.H.F. Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects /Sutherland W.H.F., Manning P.J., Walker R.J. et al.// *Obesity.* – 2007. – Vol.15. – P. 386-391.
123. Штаудер Г. Фармакологические эффекты пероральных комплексных энзимных препаратов /Штаудер Г.// *Системная Энзимотерапия. Матер. II межд. Конференции. Москва-1996.-С.13-24.*
124. Dessler L. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro /Dessler L., Rehberger A., Paukovits W. // *Cancer Biother.*-1994.-Vol.9.-P. 253-63.
125. Emancipator S.N. Effects of oral enzymes in collagen II induced arthritis in mice / Emancipator S.N., Chintalacharuvu S.R., Urankar Nagy N., et al. // *Int.J.Immunother.*-1997.-Vol.13.-P.67-74.
126. Lehmann V.P. Immunomodulation by proteolytic enzymes./Lehmann V.P. // *Nephrol.Dial. Transplant.*-1996.-Vol.11.-P. 953-955.
127. Steffen C. Grundlagenuntersuchungen zur Enzymtherapie bei Immunkomplexkrankheiten. /Steffen C., Menzel J. // *Wien Klin.Wochenschr.*-1985.-Vol.97.-P.376-385.

128. DeLano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Proteinase activity and receptor cleavage. mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat / DeLano F.A., Schmid-Schönbein G.W. // Hypertension-2008.- Vol.52.-P.415-423.
129. W. Zhang. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat et al. //Ann. Rheum. Dis. - 2010. - Vol. 69. - P. 483-489.
130. Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis / M. Lequesne // Seminars in Arthritis and Rheumatism. — 1991. — Vol. 20, № 2. — P. 48–54.
131. Митченко Е.И. Диагностика и лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний /Митченко Е.И., Корпачев В.В., Багрий А.Э.// Метод. Рек. 2009.
132. Лысенко Г.И., Ткаченко В.И. Проблема боли в общеврачебной практике. Медкнига, Киев, 2007. 196 с.
133. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. /Белова А.Н., Щепетова О.Н. — М.: Антидор, 2002. — 440с.
134. Recalde H. R. A simple method of obtaining monocytes in suspension / H. R. Recalde // Immunolog. Methods.- 1984.- Vol.69.- P.71-77.
135. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Камышников В. С.- М.: Беларусь, 2000.— Т.2.- 207с.
136. Голиков П. П. Экспресс-метод определения активности ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева // Клиническая лабораторная диагностика.- 1998.- №1.- С.11-13.
137. Насонов Е. Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля / Е. Л. Насонов // Тер. архив.- 1987.-№4.- С.38-45.

138. Уразгильдеева С. А. Взаимосвязь между уровнем холестеринсодержащих циркулирующих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца / С. А. Уразгильдеева, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко и др. // Кардиология.-1997.-№10.-С.17-20.
139. Справочник биохимика / Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. - М.: Мир, 1991.- 554с.
140. Серкиз Л. И. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии / Серкиз Л. И. – М.: Наука, 1988. – 183 с.
141. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Камышников В. С.- М.: Беларусь, 2000.– Т.2.- 207с.
142. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. Г. Иванова, В. Е. Майорова // Леч. дело.-1988.- №15.- С.47-49.
143. Алишева Е. К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е. К. Алишева, Е.И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Артериальная гипертензия.-2002.-Т.8, №1.-С.43-53.
144. Пат. 14222 Україна, МПК/ G 09 В 23/28. Спосіб експериментального моделювання інсулінорезистентності / Третяк І. В., Амброскіна В. В., Крячок Т. А., Талаєва Т. В., Ларіонов О. П.; заявник та патентовласник Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України.- № 200509354; заявл. 04.10.05; опубл. 15.05.06, Бюл. № 5.
145. Лелюк В.Г. Ультразвукова ангіологія / Лелюк В.Г., Лелюк С.Є. // М.: Реальное время, 2003. – 91-95с.
146. Stein J. H. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness/ Stein J. H. //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2008. – Vol. 21 (2). – P. 93-111.

147. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension / Mancia G., Backer G. D., Dominiczak A. // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
148. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. /Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. //Lancet. – 1992. – Vol. 340 – P.1111-1115.
149. Затейщиков Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова и др.// Кардиология. – 2000. Т 40, - № 6 –С. 14 – 17.
150. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. - № 9 –С. 68 – 81.
151. Иванова О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова и др.// Кардиология. – 1998. - № 3 -С. 37 – 41.
152. Терегулов Ю.Г. К методологии проведения пробы и оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии. / Ю.Г. Терегулов, Д.К. Хусаинова, И.Г. Салихов и др.// Эхография. – 2004. - № 5-С 217.
153. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / Лелюк В.Г., Лелюк С.С. // - М.: Реальное время, 2003. – 120-126с.
154. Tendera M. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. / Tendera M.// European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P.2851–2906.
155. T. Mazurek. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators/T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski et. al.// Circulation.- 2003.- Vol. 108, №20.- P. 2460- 2466.

156. Fang H. Molecular mechanisms associated with Angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptide activity on vascular extracellular matrix remodeling./Fang H., Chen W., Gao Y., Shen Y., Luo M.//Cardiology. – 2014. – Vol.127(4). – P.247-55
157. Chirieac D. Altered triglyceride-rich lipoprotein production in Zucker diabetic fatty rats / Chirieac D. V., Collins H. L., Cianci J. et. al. // Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.-2004.-Vol. 287.-P.E42-E49.
158. Meigs J.B. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes.The Framingham Offspring Study /Meigs J.B., Larson M.G., Fox C.S. et al. // Diabetes Care.-2007.-Vol.30.-P.2529-2535.
159. A. M. Gotto. Dislipidemia and Coronary Heart Disease /A. M. Gotto, P. Amarengo, G. Assmann et. al.// International Lipid Information Bureau, N.-Y., 2003, 242 p.
160. H. M. Lakka. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle age men /H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka et. al // JAMA.-2002.-Vol.288.- P.2709-2716
161. Chung C.P. Increased coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. /Chung C. P., Oeser A., Raggi P. et al. // Arthr. and Rheum. 2005. V. 52 (10). P. 3045-3053.
162. Kerekes G. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome./Kerekes G., Nurmohamed M., González-Gay M. et al // Nat Rev Rheumatol. – 2014. – Vol.10. – P.121
163. Abella V. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases / Scotece M., Conde J. et al // J Immunol Res. – 2014. – Vol.10. – P.343/
164. Holvoet P. Malondialdehyde-modified LDL as a marker of acute coronary syndromes./ P. Holvoet, D. Collen, F.van de Werf //JAMA. 1999;281:1721.

165. D. Steinberg. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity / D. Steinberg, S. Parthasarathy, T.E. Carew et. al. // N.Engl.J.Med.- 1989.-Vol.320.-P.915–924.
166. Климов А. Н. Липиды, липопротеины и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева.- СПб: Питер, 1995.- 298 с.
167. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // New Engl. J. Med.- 2005.- Vol.352. -P.1685-1695.
168. Romero F.I. Arterial Disease in lupus /Romero F.I. // Brit. J. of Rheumat. -1998. –V.42- P.883-888.
169. Saltar N. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. /Saltar N, Mc Crey D. W, Capell H, McInnes I. B.// Circulation 2003 V. 108. P. 2957 -2963.
170. Tam L.S. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. /Tam L.S., Fan B., Li E.K., et. al. // J. Rheumatol. 2003. V. 30 (7) P. 1479-1484.
171. Hasceri V. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. /Hasceri V., Yeh E. T. H. // Circulation 1999 V. 100. P. 2124-2126.
172. Баранов А.А. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах. / А.А. Баранов, Н.П. Шилкина, Е.Л. Насонов и др. // Тер. арх. 1993. № 5. – С. 15 – 19.
173. Иванова М.М. ЦНС – люпус: проблемы, достижения (результаты 10 –летнего клинико-инструментального исследования. // Терапевтический архив. - 2001. - №5 – С. 25 – 29.
174. Pacurari M. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling./ Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K.// Int. J. Inflam. – 2014. – 689360

175. Becher U.M. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system./ Becher U.M., Endtmann C., Tiyerili V., Nickenig G., Werner N.// *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. - 13(1). – P.86-92.
176. Kamide K. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Metabolic Syndrome and Obesity-related Hypertension./ Kamide K.// *Curr. Hypertens. Rev.* – 2014 Aug 12.
177. Werner C. Optimal antagonism of the Renin-Angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy? /Werner C., Pöss J., Böhm M. // *Drugs.* – 2010. – Vol.70(10). – P.1215-30.
178. Cederberg H. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort/ Cederberg H., Stančáková A., Nagendra Yaluri N., et al.// *Diabetologia.* – 2014. – Vol 10. – P.54-63/
179. Park Z. Statin-associated incident diabetes: a literature review /Park Z., Juska A., Dyakov D., Patel R.// *Consult Pharm.* – 2014. – Vol.29(5). – P.317-34.
180. Pirro M. On-treatment C-reactive protein and HDL cholesterol levels in patients at intermediate cardiovascular risk: impact on carotid intima-media thickness / Pirro M., Vaudo G., Lupattelli G., Pasqualini L., Mannarino M.R., et al.// *Life Sci.* – 2013. – Vol.93(8). – P.338-43.
181. Luo P. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia / Luo P., Li L., Wang L., Zhu H., Du S., Wu S., Han Y., Wang G.// *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol.13(2). – P.77-84.