

В.И. Волков¹**С.А. Триполка²****О.Е. Запровальная¹****Н.В. Ерахторина²**¹Институт терапии АМН
Украины, Харьков²Областная клиническая
больница, Харьков

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЗМОМ

Ключевые слова: факторы риска, ишемическая болезнь сердца, ревматизм, патогенез.

Резюме. Изложены патогенетические особенности атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ревматизмом. Обследованы 39 больных активным ревматизмом, у 23 из них ревматизм сочетался с ИБС. Исследованы липидный обмен, активность свободнорадикального окисления, антифосфолипидные антитела. Результаты исследования свидетельствуют, что наиболее значимыми факторами риска развития ИБС у больных ревматизмом являются высокая атерогенная активность липидов крови, несбалансированность перекисного окисления липидов с доминированием оксидантной системы над антиоксидантной защитой, гиперпродукция антифосфолипидных антител и липопропротеидов(а).

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь ревматизма и атеросклероза вызывает интерес специалистов уже не одно десятилетие, но к настоящему времени еще недостаточно изучена. Еще в 30-е годы XX ст. P. Zeek считал ревматизм «склеротической» болезнью, неизбежно вызывающей прогрессирование атеросклероза (Zeek P., 1932). Эта точка зрения нашла развитие в более поздних работах (Karsner H.T., Baules F., 1934), в которых отмечена такая особая форма ревматического поражения сосудов, как артерио- и атеросклероз. При этом речь шла о «ревматическом» атеросклерозе, то есть о развивающемся на фоне ревматического поражения сосудов и в патогенетической связи с ним. Однако существовало и противоположное мнение, которого придерживались А.И. Вихерт и В.С. Жданов (1976). Они не обнаружили заметного прогрессирования атеросклероза у больных ревматизмом и не считали эти заболевания взаимосвязанными. Эта противоречивость мнений обусловлена отсутствием до настоящего времени результатов завершенных клинических исследований, подтверждающих особенности атерогенеза у больных ревматизмом.

В последние годы в литературе появилось много публикаций, посвященных проблемам атеротромбоза при ревматических заболеваниях, однако они касаются в основном таких заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА), и в них отсутствуют

данные о взаимосвязи ревматизма и атеросклероза.

Цель нашего исследования — изучение патогенетических особенностей формирования атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ревматизмом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 39 больных активным ревматизмом I стадии активности. Диагноз «ревматизм» устанавливали в соответствии с критериями, предложенными Институтом ревматологии РАМН. Степень активности ревматизма определяли по критериям А.И. Нестерова. В исследование включали только больных с митральными пороками и с указанием в анамнезе на длительно протекающий ревматический процесс (для исключения митральных пороков атеросклеротического генеза). У 15 больных выявлен сочетанный митральный порок, у 24 — изолированная недостаточность митрального клапана, у всех обследованных — хроническая сердечная недостаточность IIА стадии.

Было проведено комплексное клиническое, лабораторное и иммунологическое исследование. Изучали показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержание липопропротеида(а) (ЛП(а)) иммунотурбидиметрическим методом, а также уровень антител к антифосфолипиду (АФЛ) с применением иммуноферментного метода. Верификацию ИБС проводили на основании данных рентгенологичес-

кого и ультразвукового исследования коронарных артерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения факторов риска развития ИБС у больных активным ревматизмом на первом этапе были исследованы и сопоставлены клинические данные и биохимические параметры в двух группах: 1-я группа (n=16) — больные ревматизмом без ИБС, а 2-я группа (n=23) — в сочетании с ИБС. Группу контроля составили 20 человек.

Таблица 1
Значения биохимических показателей у больных активным ревматизмом в зависимости от наличия ИБС, M±m

Показатель	Контрольная группа, n=21	1-я группа, n=16	2-я группа, n=23	p
АФЛ, усл. ед.	0,91±0,03	1,17±0,05	1,27±0,05	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
ЛП (а), мг/дл	15,8±1,02	33,4±1,79	36,18±1,82	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
ОХС, ммоль/л	5,17±0,11	5,21±0,13	5,53±0,13	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,03	1,36±0,015	1,38±0,016	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ТГ, ммоль/л	1,41±0,05	1,63±0,05	1,77±0,12	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ >0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,63±0,04	0,75±0,03	0,81±0,06	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,25±0,14	3,11±0,11	3,34±0,12	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
КА, усл. ед.	2,71±0,13	2,88±0,10	3,21±0,14	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ >0,05
ТБК, ммоль/л	6,03±0,75	17,99±1,69	25,88±2,43	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
SH, ммоль/л	452,9±21,3	450,2±16,3	537,2±39,2	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,05
SH/ТБК, усл. ед.	71,56±3,38	33,67±2,88	26,42±2,72	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05

p₁₋₂ — контрольная группа в сравнении с 1-й группой;
p₁₋₃ — контрольная группа в сравнении со 2-й группой;
p₂₋₃ — 1-я группа в сравнении со 2-й группой.

В табл. 1 представлены биохимические показатели обследованных больных и лиц контрольной группы.

У больных 1-й группы отмечали такие нарушения липидного обмена, как повышение содержания ЛП(а) (p<0,001), триглицеридов (ТГ) (p<0,01), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (p<0,05). По таким параметрам липидного обмена, как общий холестерин крови (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и коэффициент атерогенности (КА), достоверных отличий от контроля не установлено (p>0,05).

Определение степени отклонения от нормы показателей липидного обмена у больных ревматизмом без ИБС с применением стандартизованного показателя — t-критерия — выявило, что особен-

ностью нарушения липидного обмена в этой группе больных стало повышение ЛП(а), степень которого (t=8,5) почти в 3 раза превышает содержание ТГ (t=3,1) и более чем в 3 раза — ЛПОНП (t=2,4).

Следовательно, главным звеном в развитии дислиппротеинемии у больных ревматизмом является гиперпродукция ЛП(а), причиной которой может служить высокая активность иммуновоспалительного процесса, сопровождающегося индуцированием цитокинов и гиперпродукцией острофазовых белков. Цитокины могут снижать активность липопротеинлипазы, а белки — взаимодействовать с липопротеинами и нарушать их метаболизм. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что ЛП(а) можно считать самостоятельным независимым фактором риска ИБС (Насонов Е.Л., 1998). У больных ревматизмом создаются липидно-метаболические предпосылки для развития ИБС.

В литературе приведены, сообщения о том, что в дебюте таких ревматических заболеваний, как СКВ и РА, выявляется повышение уровня ТГ и ЛПНП. В нашем случае вместо ЛПНП отмечено повышение содержания ЛПОНП. Отсутствие повышения ЛПНП у больных ревматизмом, очевидно, обусловлено гиперпродукцией ЛП(а), которые по своему строению напоминают ЛПНП.

Наряду с нарушениями липидного обмена у больных ревматизмом без ИБС выявлено достоверное повышение АФЛ — p<0,001, а также такие изменения ПОЛ, как увеличение (p<0,001) активных форм кислорода — продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — и нарушение баланса между оксидантной (ТБК) и антиоксидантной системами (по SH-группам) в сторону относительного снижения антиоксидантной защиты (SH/ТБК) — p<0,001.

Доминируют по степени отклонения указанных параметров от нормы показатели, характеризующие состояние оксидантной и антиоксидантной систем. Наиболее значительные нарушения были установлены для комплексного показателя SH/ТБК, определяющего соотношение между указанными системами (t=8,5), величина повышения уровня АФЛ (t=4,5) была почти в 2 раза ниже.

Отсюда следует, что активный воспалительный процесс в первую очередь обуславливает состояние хронического оксидантного стресса вследствие активации ПОЛ. А повышение АФЛ, коррелирующее с уровнем окисленного ЛПНП (оЛПНП), может быть следствием ПОЛ и, в частности, окисления ЛПНП. Однако нарушение синтеза АФЛ играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Полагают, что взаимодействие малонового диальдегида — конечного продукта ПОЛ — с лизиновыми остатками апо-белка (апо-В) приводит к стимуляции синтеза анти-оЛПНП, а значит АФЛ (Palinski W., 1990). Установлено, что оЛПНП более активно, чем нативный ЛПНП, аккумулируются в макрофагах атеросклеротических бляшек, обуславливая трансформацию макрофагов в пенные клетки, индуцируют повреждение сосудистого эндотелия за счет активации вза-

имодействия лейкоцитов и клеток эндотелия (Witzum J.L., Steinberg D., 1991; Witzum J.L., 1994; Lopes-Virela M.F., Virela G., 1992). Кроме того, окисление ЛПНП усиливает его иммуногенную активность (Palinski W., 1990).

Распределение всех биохимических параметров (табл. 2) по степени отклонения от нормы с помощью t-критерия показало, что ведущую роль играют процессы гиперактивации ПОЛ. Далее следуют повышение ЛП(а), затем — ТБК, АФЛ, ТГ и ЛПОНП. Выявленная нами последовательность патогенетической значимости биохимических факторов риска атеросклероза и данные литературы позволяют оценить роль и место этих факторов в патогенезе формирования ИБС у больных ревматизмом.

Таблица 2
Распределение по степени биохимических параметров у больных активным ревматизмом без ИБС отклонения от нормы

Показатель	t-критерий	Место
SH/ТБК	8,5	1
ЛП (а)	8,5	2
ТБК	6,7	3
АФЛ	4,5	4
ТГ	3,1	5
ЛПОНП	2,4	6

У больных 2-й группы дислипидемия проявлялась в повышении уровня ЛП(а) — $p < 0,001$, ОХС ($p < 0,01$), ЛПОНП ($p < 0,05$), ЛПНП ($p < 0,05$), КА ($p < 0,01$). У больных 1-й группы достоверные нарушения липидного обмена отмечены по 3 показателям, а во 2-й группе — по 5, то есть на 67% больше. Такое отличие патологических изменений липидного обмена у больных 2-й группы свидетельствует о более выраженных процессах атерогенеза, несмотря на то, что при сравнении средних значений ни по одному параметру не выявлено достоверных различий между больными 1-й и 2-й групп ($p > 0,05$). Отмечена лишь тенденция к повышению содержания всех рассматриваемых параметров.

Сравнение степени отклонения от нормы показателей липидного обмена у больных обеих групп (табл. 3) свидетельствует о том, что среднеарифметическое значение t-критерия для всех параметров во 2-й группе составило 3,31, что на 32,1% выше, чем в 1-й группе ($t=2,49$).

Таблица 3
Степень отклонения от нормы показателей липидного обмена у больных активным ревматизмом в зависимости от наличия у них ИБС

Показатель	t-критерий		Δt
	1-я группа	2-я группа	
ЛП (а)	8,5	9,8	+1,4
ТГ	3,1	2,8	-0,3
ЛПОНП	2,4	2,4	0
КА	1,1	2,7	+1,6
ОХС	0,2	2,1	+1,9
ЛПНП	0,9	2,1	+1,2
ЛПВП	1,2	1,3	+0,1

Изложенные данные свидетельствуют, что в среднем нарушения липидного обмена атерогенного характера на 32,1% выше у больных 2-й группы. Причем, если эти отклонения у больных ревматизмом составляют 95% уровень значимости ($t=2,49$;

$p < 0,05$), то для больных 2-й группы уровень значимости нарушений липидного обмена достигает 99,9% ($t=3,31$; $p < 0,001$). Наибольшие различия (см. табл. 3) между группами (Dt) отмечены в отношении ОХС (Dt=1,9), КА (Dt=1,6) и ЛП(а) — Dt=1,4, что создает предпосылки для атеросклеротического поражения сосудов у больных 2-й группы.

У пациентов 2-й группы наряду с усилением процессов атерогенеза также выявлено усугубление окислительно-антиоксидантного дисбаланса, то есть усиление процессов ПОЛ, по сравнению с 1-й группой. Об этом свидетельствуют более высокие уровни ТБК-продуктов ($p < 0,05$) и SH-групп ($p < 0,05$) у больных 2-й группы.

Выявлена тенденция ($p > 0,05$) к повышению концентрации АФЛ у больных 2-й группы. Однако при сравнении степени отклонения от контроля уровня АФЛ с помощью t-критерия отмечено, что у больных 1-й группы его величина ($t=4,5$) уступала таковой у больных 2-й группы ($t=6,2$).

Зависимость степени отклонения биохимических показателей от нормы у больных ревматизмом от наличия у них ИБС свидетельствует о более выраженных изменениях у больных с ИБС. Это подтверждают и средние значения t-критерия, которые у больных ревматизмом, в сочетании с ИБС ($t=4,24$) на 24,1% превышают таковые у больных ревматизмом без ИБС ($t=3,41$).

Наибольшие различия между отклонениями от контроля отдельных биохимических признаков (Dt) в сравниваемых группах (табл. 4), отмечены по следующим параметрам: SH/ТБК (Dt=+1,9), ОХС (Dt=+1,9), SH (Dt=+1,8) и АФЛ (Dt=+1,7).

Таблица 4
Степень отклонения биохимических показателей от нормы у больных активным ревматизмом в зависимости от наличия у них ИБС

Показатель	t-критерий		Δt
	1-я группа	2-я группа	
ЛП (а)	8,5	9,8	+1,4
ТГ	3,1	2,8	-0,3
ЛПОНП	2,4	2,4	0
КА	1,1	2,7	+1,6
ОХС	0,2	2,1	+1,9
ЛПНП	0,9	2,1	+1,2
ЛПВП	1,2	1,3	+0,1
ТБК	6,7	8,3	+1,6
SH	0,1	1,9	+1,8
SH/ТБК	8,5	10,4	+1,9
АФЛ	4,5	6,2	+1,7

Следовательно, для больных ревматизмом, в сочетании с ИБС по сравнению с больными ревматизмом без ИБС характерно усиление окислительного стресса на фоне относительного ослабления антиоксидантной защиты, повышение интенсивности атерогенеза и концентрации АФЛ. Поэтому эти факторы имеют повышенную патогенетическую значимость в отношении развития ИБС у больных ревматизмом.

В патогенезе атеросклероза особое значение имеет перекисное окисление ЛПНП. При этом в крови пациентов с ревматическими заболеваниями, например с СКВ, выявляли аутоантитела, реагирующие с оЛПНП, обнаружение которых вы-

являет корреляцию с повышением АФЛ (Witzum J.L., Steinberg D., 1991; Witzum J.L., 1994). Антитела к оЛПНП способствуют развитию атеросклеротического поражения коронарных сосудов (Aho K. et al., 1996), прогрессированию атеросклероза коронарных артерий (Salonen J.T. et al., 1992) и риску возникновения инфаркта миокарда (Puurunen M. et al., 1994). В свою очередь, АФЛ, обладая более широким патогенным потенциалом, могут участвовать в развитии как тромботических осложнений, так и атеросклеротического поражения сосудов. Об этом свидетельствуют данные, что у больных СКВ, в сыворотке которых выявлен АФЛ, более низкий уровень ХС ЛПВП и апо-А1 по сравнению с больными без АФЛ (Lahita R.G. et al., 1993).

Для механизма атерогенности ЛПНП и анти-оЛПНП представляется важным тот факт, что оЛПНП более активно, чем нативный ЛПНП, аккумулируется в макрофагах атеросклеротических бляшек, вызывая трансформацию макрофагов в пенные клетки и индуцирует повреждение сосудистого эндотелия за счет активации взаимодействия лейкоцитов и клеток эндотелия (Witzum J.L., Steinberg D., 1991; Lopes-Virela M.F., Virela G., 1992; Witzum J.L., 1994). Кроме того, окисление ЛПНП усиливает его иммуногенную активность (Palinski W., 1990). При этом взаимодействие малонового альдегида с лизиновыми остатками апо-В приводит к формированию аутоантигена, стимулирующего синтез анти-оЛПНП (Palinski W., 1990). В свою очередь, возникновение анти-оЛПНП — содержащих иммунных комплексов обуславливает активный их захват макрофагами с последующим образованием пенных клеток (Lopes-Virela M.F., Virela G., 1992).

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенного исследования дают основание утверждать, что наиболее значимыми факторами риска развития ИБС у пациентов с ревматизмом являются:

- высокая атерогенная активность липидов крови;
- несбалансированность ПОЛ с доминированием оксидантной системы над антиоксидантной защитой;
- гиперпродукция АФЛ;
- ЛП(а).

ЛИТЕРАТУРА

- Вихерт А.Н., Жданов В.С.** (1976) Атеросклероз при различных заболеваниях. Медицина, Москва, 210 с.
- Насонов Е.Л.** (1998) Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. Терапевт. арх., 9: 92–95.
- Aho K., Vaarala O., Tenkanen L.** (1996) Antibodies binding to anionic phospholipids but not to oxidized low density lipoprotein are associated with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheum., 14: 499–506.
- Karsner H.T., Baule F.** (1934) Coronary artery in rheumatic fever. Am. Heart J., 9: 557
- Lahita R.G., Rivkin E., Cavanagh I., Romano P.** (1993) Low Levels of total cholesterol, high density lipoprotein and apolipoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis. Rheum., 36: 1566–1574.
- Lopes-Virela M.F., Virela G.** (1992) Immune mechanisms of atherosclerosis in diabetes mellitus. Diabetes, 41 (Suppl.): 86–91.

Palinski W. (1990) Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modifications of low density lipoprotein. Arteriosclerosis, 10: 325–335.

Puurunen M., Manttari M., Manninen V. et al. (1994) Antibody against oxidized low density lipoprotein predicting myocardial infarction. Arch. Intern. Med., 154: 2605–2609.

Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. (1992) Autoantibody against oxidized LDL and progression of cardiac atherosclerosis. Lancet, 339: 883–887.

Witzum J.L. (1994) The Oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet, 344: 793–795.

Witzum J.L., Steinberg D. (1991) Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J. Clin. Invest., 88: 1785–1792.

Zeek P. (1932) Studies in atherosclerosis. Am. J. Med. Sci., 184: 350

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТИЗМОМ

В.І. Волков, С.А. Трипілка,

О.Є. Запровальна, Н.В. Єрахторіна

Резюме. Викладені патогенетичні особливості атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів з ревматизмом. Обстежені 39 хворих активним ревматизмом, у 23 з них ревматизм поєднувався з ІХС. Досліджені ліпідний обмін, активність вільнорадикального окислення, антифосфоліпідні антитіла. Результати дослідження свідчать, що найбільш значущими факторами ризику розвитку ІХС у хворих на ревматизм є висока атерогенна активність ліпідів крові, незбалансованість перекисного окислення ліпідів з домінуванням оксидантної системи над антиоксидантним захистом, гіперпродукція антифосфоліпідних антитіл та ліпопротеїдів(а).

Ключові слова: фактори ризику, ішемічна хвороба серця, ревматизм, патогенез.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS AND CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATISM

V.I. Volkov, S.A. Tripolka,

O.E. Zaprovalnaya, N.V. Yerachtorina

Summary. Aim of investigation — analysis of pathogenetic characteristics of formation of atherosclerosis and coronary heart disease (IHD) in patients with rheumatism. Lipid exchange, free-radical oxidation activity and antiphospholipid antibodies were evaluated. The investigation showed the high atherogenic activity of blood lipids, no balance of lipid peroxidation, high production of the antiphospholipid antibodies and lipoproteid(a) are more important pathogenetic risk factors of IHD for patients with rheumatism.

Key word: risk factors, ischemic heart disease, rheumatism, pathogenesis.

Адрес для переписки:

Волков Владимир Иванович
61039, Харьков, просп. Постышева 2А
Институт терапии АМН Украины