

УДК 616.72-002.77-06:616.153.922-085.276:612.017.1

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Н.С. Комендантова^{1,2}, Ю.В. Кулаков¹, А.А. Синенко^{1,2}, П.А. Лукьянов³

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ²Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57), ³Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Ключевые слова: статины, клинико-лабораторные показатели, цитокины, матриксные металлопротеиназы.

POSSIBLE APPLICATIONS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

N.S. Komendantova^{1,2}, Yu. V. Kulakov¹, A.A. Sinenko^{1,2}, P.A. Lukyanov³

¹Pacific State medical University (2 Ostraykova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), ²Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690091 Russian Federation),

³G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of FEB RAS (159 Vladivostok 100-anniversary Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

Background. In rheumatoid arthritis, progression of atherosclerosis caused not only by hypercholesterolemia, and also by immunological mechanisms underlying the pathogenesis of this disease.

Methods. The clinical and laboratory parameters were examined, including the levels of DAS28, cytokines and metalloproteinases in 42 rheumatoid arthritis patients with hypercholesterolemia before and after 6 weeks of treatment with atorvastatin (20 mg/day).

Results. The use of atorvastatin in addition to basic therapy resulted a reduction in the activity of rheumatoid arthritis and levels of clinical and laboratory markers.

Conclusions. The given results determine the prospects for the use of statins for the prevention of hypercholesterolemia, cardiovascular complications and early mortality in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: statins, clinical and laboratory markers, cytokines, matrix metalloproteinases.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 4, p. 37–39.

Кардиоваскулярная патология выступает в качестве наиболее частого коморбидного состояния у больных ревматоидным артритом и наблюдается примерно у одной трети лиц, страдающих этим заболеванием [4, 9]. При ревматоидном артрите прогрессирование атеросклероза и возникновение связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений обусловлено не только традиционными факторами риска (гиперхолестеринемией), но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этого заболевания [1, 4, 11]. Так, известно, что системное воспаление при ревматоидном артрите способствует нарушениям липидного обмена, изменениям цитокинового профиля и металлопротеиназной активации [3, 4].

В настоящее время для замедления прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижения риска кардиоваскулярных катастроф у больных ревматоидным артритом предложено использовать

статины [2, 6, 11]. Кроме улучшения липидного обмена, последние проявляют плейотропные, а именно противовоспалительные, эффекты, что позволяет обсуждать перспективы их применения в терапии ревматических заболеваний [3, 6, 10].

Влияние статинов на липидный обмен, маркеры активности ревматоидного артрита и цитокиновый статус достаточно подробно изучены и описаны в отечественной и зарубежной литературе [2, 3, 6, 11]. Однако имеются лишь единичные исследования, посвященные их влиянию на систему протеолиза [1, 5]. С этой точки зрения, практический и научный интерес представляет влияние статинов не только на липидный обмен, маркеры активности иммунного воспаления и цитокиновый статус, но и на металлопротеиназную экспрессию.

Материал и методы. На базе Приморского краевого ревматологического центра ПККБ № 1 изучали возможности применения аторвастатина у 42 женщин 38–59 лет с серопозитивным ревматоидным артритом и гиперхолестеринемией IIa и IIb типов по Фредриксону без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. Диагноз верифицирован на основании критериев Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR, 1987) и пересмотренных Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR, 2010) [8].

Длительность анамнеза ревматоидного артрита варьировала от 4 месяцев до 18 лет. Преобладали пациентки с умеренной и низкой активностью заболевания (средний индекс DAS28 – 3,34±0,28). В качестве базисной терапии использовалась стабильная доза метотрексата (10–20 мг в неделю) в сочетании с фолиевой кислотой, а также в качестве патогенетической и симптоматической терапии – нестероидные противовоспалительные препараты. Большинство пациенток также принимали преднизолон – 10–15 мг в сутки. Аторвастатин назначался в дозе 20 мг в сутки в течение 6 недель. Контролем послужили 26 практически здоровых женщин 33–59 лет без гиперхолестеринемии.

Исходно выполнялось клинико-лабораторное обследование с определением активности ревматоидного артрита: DAS28, СОЭ, уровень С-реактивного белка. Концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ) 1β и 10, металлопротеиназы-9

(ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 (ТИМП-2) в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы фирмы R&D Systems (USA) в лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН. Повторная оценка означенных показателей выполнялась по окончании приема аторвастатина – через 6 недель.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами параметрической статистики. Данные представлены в виде средней арифметической и ее средней ошибки. Значимость различий оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования. У больных с гиперхолестеринемией обнаружено значимое увеличение всех исследуемых показателей активности ревматоидного артрита с наибольшим ростом значений ФНО- α . Спустя 6 недель от начала лечения аторвастатином отмечено снижение активности основного заболевания до минимальной степени. В динамике показатели СОЭ и С-реактивного белка уменьшились практически до нормы, но не достигли, однако, контрольных уровней. Содержание всех цитокинов снизилось в 1,5–2 раза, но также осталось выше показателей группы контроля (табл.).

Исходно уровни ММП-9 и комплекса ММП-9/ТИМП-2 в сыворотке крови больных с гиперхолестеринемией были выше, чем в группе контроля в 1,5 и 2,5 раза, соответственно. На фоне лечения отмечено снижение данных показателей. В динамике содержание ММП-9 и комплекса ММП-9/ТИМП-2 у больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией тем не менее не достигали таковых в группе контроля (табл.).

Обсуждение полученных данных. Изначально у всех больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией выявлено повышение уровней СОЭ, С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и ФНО- α , а также концентраций ММП-9, ММП-9/ТИМП-2, что говорит об активности хронического аутоиммунного воспаления и о повышении кардиоваскулярного риска. За период лечения аторвастатином при условии приема базисных противовоспалительных препаратов все показатели интенсивности системного воспаления уменьшились и стали характерными для минимальной активности ревматоидного артрита. Полученные результаты соответствуют данным В.В. Яроша и О.В. Радченко (2011) [7], Н.М. Никитиной и А.П. Реброва (2010) [2], а также ряда зарубежных исследователей [10, 11].

У всех больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией отмечена положительная динамика в виде снижения концентраций ММП-9 и комплекса ММП-9/ТИМП-2 в сыворотке крови. Эти результаты патогенетически оправдывают применение аторвастатина для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Больные, включенные в наше исследование, отметили хорошую

Таблица

Динамика маркеров иммунного воспаления, цитокинов, ММП-9 и комплекса ММП-9/ТИМП-2 у больных ревматоидным артритом

Показатель	Контроль	До лечения	После лечения
СОЭ, мм/час	6,18 $\pm$ 0,57	23,46 $\pm$ 4,11	17,12 $\pm$ 3,34
СРБ*, мкмоль/мл	4,12 $\pm$ 0,18	21,96 $\pm$ 6,68	10,41 $\pm$ 2,26
DAS28	–	3,34 $\pm$ 0,28	2,88 $\pm$ 0,13
ИЛ-1- β , пкг/мл	0,39 $\pm$ 0,08	4,02 $\pm$ 0,29	2,43 $\pm$ 0,19
ФНО- α , пкг/мл	2,49 $\pm$ 0,31	13,89 $\pm$ 1,55	8,37 $\pm$ 1,02
ИЛ-10, пкг/мл	2,41 $\pm$ 0,52	11,42 $\pm$ 1,61	7,81 $\pm$ 0,92
ММП-9, нг/мл	234,83 $\pm$ 11,38	335,16 $\pm$ 18,26	254,18 $\pm$ 14,51
ММП-9/ТИМП-2, нг/мл	7,83 $\pm$ 1,69	18,42 $\pm$ 2,34	14,82 $\pm$ 1,95

* С-реактивный белок.

переносимость всех лекарственных препаратов. Побочные эффекты зарегистрированы не были.

Литература

1. Митьковская Н.П., Курак Т.А., Авдей Л.Л. [и др.] Металлопротеиназная активность у пациентов с ревматоидным артритом: роль системного воспаления и традиционных факторов риска кардиоваскулярных заболеваний // Кардиология в Беларуси. 2011. № 3. С. 34–44.
2. Никитина Н.М., Ребров А.П. Применение аторвастатина у больных ревматоидным артритом с гиперлипидемией // Кардиология. 2009. № 9. С. 21–26.
3. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите // Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 20 (1). С. 65–73.
4. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением // Болезни сердца и сосудов. 2010. № 2. С. 46–53.
5. Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 5. С. 532–538.
6. Тутунов В.С., Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Статины в ревматологии // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/statiny-v-revmatologii> (дата обращения: 12.08.2014).
7. Ярош В.В., Радченко О.В. Сравнительный анализ влияния применения различных доз симvastатина и аторvastатина на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом высокой степени активности // Таврический медицинско-биологический вестник. 2010. Т. 13, № 1. С. 193–197.
8. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. [et al.] 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 1580–1588.
9. Kitis G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. P. 8–14.
10. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. [et al.] Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): doubleblind, randomized placebo-controlled trial // Lancet. 2004. No. 363. P. 2015–2021.
11. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. [et al.] EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – task force “Cardiovascular risk management in RA” // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69, No. 2. P. 325–331.

Поступила в редакцию 26.12.2013.

Возможности применения аторвастатина у больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией
Н.С. Комендантова^{1,2}, Ю.В. Кулаков¹, А.А. Синенко^{1,2},
П.А. Лукьянов³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57), ³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Введение. При ревматоидном артрите прогрессирование атеросклероза обусловлено не только гиперхолестеринемией, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этого заболевания.

Материал и методы. Изучены клиничко-лабораторные показатели, в том числе уровни DAS28, цитокинов и металлопротеиназ 42 больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией до и спустя 6 недель после лечения аторвастатином (20 мг/сутки) в составе комбинированной терапии.

Результаты исследования. Применение аторвастатина наряду с базисной терапией привело к снижению активности ревматоидного артрита и уровней клиничко-лабораторных маркеров.

Обсуждение полученных данных. Полученные результаты определяют перспективы использования статинов для профилактики гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых осложнений и ранней летальности у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: статины, клиничко-лабораторные показатели, цитокины, матриксные металлопротеиназы.

УДК 618.17-008.8-02:616-056.52: 616.831.4:612.017.1

РОЛЬ ИММУННЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК С ОЖИРЕНИЕМ

И.В. Жуковец

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Ключевые слова: дисфункция гипоталамуса, инсулинорезистентность, масса тела, цитокины.

ROLE OF IMMUNE AND METABOLIC CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF THE MENSTRUAL DYSFUNCTION IN OVERWEIGHT GIRLS

I.V. Zhukovets

Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveschensk
675000 Russian Federation)

Background. The role of immune and metabolic changes in the development of the menstrual dysfunction in overweight girls in adolescence was studied.

Methods. 170 overweight girls in adolescence caused by hypothalamus dysfunction were examined.

Results. The menstrual dysfunction was detected in overweight girls such as oligomenorrhea (67,1 %) and amenorrhoea (32,9 %). The length of late menstrual period had a positive correlation with a body-weight index and waist circumference. The concentration of proinflammatory cytokines was raised in the blood serum and caused insulin resistance in 93,5 % of patients.

Conclusions. Consistent influence on the hypothalamic-hypophysis-ovarian axis of immune and metabolic changes in obesity lead to menstrual dysfunction.

Keywords: hypothalamic dysfunction, insulin resistant, body weight, cytokines.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 4, p. 39–41.

Сегодня ожирение рассматривается в качестве одной из основных причин нарушений репродуктивной функции у женщин [3]. Согласно современным представлениям, ожирение развивается на фоне дисфункции гипоталамуса (ДГ), что нарушает контроль энергетического обмена и пищевого поведения. Дисфункция гипоталамуса приводит к дезорганизации контроля за секрецией гормонов аденогипофизом, нарушению функционирования системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» и менструальной функции [2, 5, 7]. Наиболее уязвимым для нее является пубертатный возраст, что связано с несостоятельностью регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и физиологической

инсулинорезистентностью (ИР). Для девочек с ожирением характерно раннее наступление менархе и нарушения менструальной функции, чаще олигоменорея [4]. Определенный интерес представляет и характерный для ожирения феномен воспаления жировой ткани с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов [3, 6].

Цель исследования – оценка роли иммунных и метаболических изменений в развитии нарушений менструальной функции у девочек с ожирением в пубертатном периоде.

Материал и методы. В основную группу наблюдения вошли 170 девочек пубертатного возраста с ожирением на фоне гипоталамической дисфункции, в контрольную – 30 условно здоровых девочек (группы были сопоставимы по возрасту: $15,2 \pm 0,4$ и $14,4 \pm 0,1$ года, соответственно). Дисфункцию гипоталамуса (Е23.3) подтверждали данными электроэнцефалографии при нарушениях менструальной функции (N91.1 и N91.4) на основании комплексного обследования совместно с эндокринологом. Критерии исключения: органическое поражение гипоталамо-гипофизарной системы, врожденная гиперплазия коры надпочечников (Е25.0), острый инфекционный процесс.

Для оценки степени ожирения вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978). В работе использовалась классификация избыточной массы тела и ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1999). Характер распределения жировой ткани определялся путем подсчета объема талии (ОТ) – ОТ более 0,8 м свидетельствовал об абдоминальном типе ожирения.

Содержание глюкозы определяли в сыворотке венозной крови натощак после 12-часового голодания ферментативным глюкозооксидазным методом с окислением ортотолуидина. Пероральный глюкозотолерантный тест включал в себя определение глюкозы в венозной крови натощак и через 120 мин. после приема 75 г