

УДК 615.035.4

## ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ И СОСТОЯНИЕ КАРОТИДНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Яковенко И.В., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России», Тюмень, e-mail: yaiv1978@mail.ru

Изучены изменения липидного профиля (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности) и состояние каротидных артерий по данным дуплексного ультразвукового сканирования сонных артерий у больных анкилозирующим спондилоартритом (АСА) на фоне терапии аторвастатином. Обследован 71 больной с АСА в возрасте  $38,6 \pm 11,4$  года. Больных после получения письменного информированного согласия рандомизировали в две группы. В первую группу (37 человек) были включены больные, получающие только базисную терапию, которая на протяжении исследования не изменялась, второй группе больных (34 человек) помимо базисной терапии был назначен гиполипидемический препарат «Аторвастатин». На фоне проводимой терапии выявлено положительное действие аторвастатина как на липидный спектр крови, так и толщину интима-медиа (ТИМ) у больных АСА.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, аторвастатин, липидный спектр

## EFFECT OF ATORVASTATIN ON LIPID PROFILE AND STATE OF THE CAROTID VESSELS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Yakovenko I.V., Klyasheva J.M., Klyashev S.M.

Tyumen state medical academy, Tyumen, e-mail: yaiv1978@mail.ru

To study changes in the lipid profile (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), lipoprotein low and very low density (LDL, VLDL), lipoproteidy high density (HDL) cholesterol, atherogenic index) and the state of the carotid artery by duplex sonography of the carotid arteries in patients with ankylosing spondylitis during therapy with atorvastatin. A total of 71 patients with ASA at the age of  $38,6 \pm 11,4$  years. Patients, after obtaining written informed consent, were randomized into two groups. The first group (37 persons) included patients receiving only standard treatment, which for the study did not change, the second group of patients (34 men) in addition to basic therapy was appointed lowering drug atorvastatin. Against the background of the therapy showed a positive effect of atorvastatin on both lipid profile and intima-media thickness (IMT) in patients with ASA.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, atorvastatin, lipid profile

Анкилозирующий спондилоартрит (АСА) – хроническое системное воспалительное заболевание суставов с преимущественным поражением осевого скелета. Одной из основных причин летальности при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [5, 10]. Раннее развитие атеросклероза у данной категории больных, по мнению большинства исследователей, обусловлено иммуновоспалительными механизмами в развитии СЗСТ и атеросклероза [9]. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СЗСТ является веским основанием для применения статинов у этой категории больных [4]. Регулярный прием статинов при СЗСТ ассоциируется со снижением риска развития инфаркта миокарда, всех сердечно-сосудистых осложнений и замедлением прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий [2, 6]. К настоящему времени проведены многочисленные исследования,

в которых было убедительно показано, что статины обладают противовоспалительными, ангиопротективными и иммуномодулирующими, т.е. плейотропными свойствами независимо от их гиполипидемического действия [1, 3, 7], но недостаточно изучено применение статинов у больных СЗСТ, в частности, АСА.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния аторвастатина на показатели липидного профиля и ТИМ каротидных артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования у больных АСА.

### Материалы и методы исследования

В исследование был включено 71 больной АСА мужского пола в возрасте от 20 до 55 лет и длительностью заболевания  $11,5 \pm 0,7$  года. Все больные имели достоверный диагноз АСА, установленный в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями и классификационными критериями, предложенными Европейской группой по изучению спондилоартритов [8]. Показаниями для включения пациентов в исследование было наличие дислипидемии и/или увеличение ТИМ сонных артерий более 8 мм. В исследование не включались больные с серопозитивными артропатиями, наличием других артритов и артропатий, высокой клинико-лабораторной

активностью и тяжелыми системными проявлениями основного заболевания, наличием ишемической болезни сердца и другими клиническими проявлениями атеросклероза, постоянной формой фибрилляции предсердий, поражением клапанов сердца, некоронарогенных заболеваний миокарда. Больные были разделены на основную ( $n = 34$ ) и контрольную ( $n = 37$ ) группы и не различались по возрасту, степени и длительности заболевания. В течение проводимого исследования все пациенты получали базисную терапию: сульфасалазин 1–2 г в сутки, метотрексат 10 мг в неделю. Дополнительно всем больным основной группы был включен гиполипидемический препарат аторвастатин («Аторис», производства фирмы «KRKA») в суточной дозе 10 мг. Терапия аторвастатином проводилась в течение шести месяцев. Определение в плазме ОХС, ТГ, ХСЛПВП проводили ферментативным методом с помощью реактивов фирмы «HUMAN» (Германия) на биохимическом анализаторе Humalyzer-2000 (Германия). Принцип метода: при гидролизе эфиров холестеролэстеразы образуется свободный холестерин. Образовавшийся и имеющийся в пробе холестерин окисляется кислородом воздуха под воздействием холестеролоксидазы с образованием эквивалентного количества перекиси водорода. Под воздействием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации холестерина в пробе. Расчётным путем по формуле Friedewald получали значения ХСЛПНП: в ммоль/л плазмы:  $\text{ОХС} - \{ \text{ХСЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2) \}$ . Учитывался индекс атерогенности – отношение (ОХС-ХСЛПВ)/ХСЛПВП.

Допплеросонография ветвей каротидных артерий проводилась у всей группы больных серонегативными спондилоартритами и контрольной группы на ультразвуковом аппарате «Phillips HD 11» (США). Дуплексное исследование сосудов каротидной зоны проводилось на уровнях: общая сонная артерия (ОСА), луковича сонной артерии, внутренняя сонная артерия (ВСА) в её экстракраниальном сегменте. Исследование выполнялось по методике, предложенной Никитиным Ю.М., (1995) в модификации Агаджановой Л.П., (2000). Перед исследованием не менее чем за 6 часов больной не получал вазоактивных препаратов и физиотерапевтических проце-

дур. Измерение проводилось в положении больного лёжа на спине, датчик располагался в краниальном направлении под углом 60 градусов к линии кровотока в сосуде – при поперечном исследовании сосуда и параллельно над сосудом – при продольном исследовании сосуда. Сканирование общей сонной артерии проводилось у медиального края грудино-ключично-сосцевидной мышцы непосредственно над ключицей. Бифуркация сонной артерии исследовалась у пересечения медиальной поверхности края грудино-ключично-сосцевидной мышцы и голосовых связок. Внутренняя и наружная сонные артерии лоцировались под краем нижней челюсти. Всем исследуемым больным проводилось измерение толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий в трех стандартных точках справа и слева: общая сонная артерия (1 точка – 10 мм до луковицы), луковича (2 точка – 5–10 мм краниальнее от начала луковицы), внутренняя сонная артерия (3 точка – 10 мм после разветвления). Измерение ТИМ выполнялось между передним краем первой эхогенной линии (поверхность интимы, обращенная к просвету) и второй эхогенной линией (верхний край адвентиции) в удаленной сосудистой стенке. Все измерения проводили на двух фиксированных увеличенных изображениях в конце диастолы. В анализ включали наибольший из двух полученных показателей.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы «SPSS» for Windows (версия 11.5). Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t-Стьюдента. За достоверность различий изучаемых параметров принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных АСА, получавших только базисные препараты, при определении показателей липидного обмена достоверно отмечено увеличение уровня ОХС ( $p < 0,01$ ) и ХСЛПНП ( $p < 0,01$ ), а также коэффициента атерогенности ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Показатели ХСЛПВП и ТГ достоверно не изменились.

Таблица 1

Показатели липидного спектра плазмы крови у больных АСА на фоне базисной терапии

Показатель	АСА базисная терапия ( $n = 37$ )	
	исходно	после лечения
ОХС, ммоль/л	$5,22 \pm 0,28$	$5,50 \pm 0,27^{**}$
ТГ, ммоль/л	$1,21 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,10$
ХСЛПНП, ммоль/л	$3,54 \pm 0,21$	$3,75 \pm 0,22^{**}$
ХСЛПОНП, ммоль/л	$1,34 \pm 0,11$	$1,15 \pm 0,13$
ХСЛПВП, ммоль/л	$1,17 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,06$
(ОХС-ХСЛПВП) / ХСЛПВП, у.е.	$3,64 \pm 0,22$	$3,76 \pm 0,20^{**}$

Примечание. Достоверность различий по отношению к исходным значениям:  $** - p < 0,01$ .

У больных АСА, получавших дополнительно к базисной терапии аторвастатин (табл. 2), отмечено достоверное снижение уровней ОХС ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,001$ ), ХСЛПНП ( $p < 0,001$ ) и ХСЛПОНП ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить значимое увеличение уровня ХСЛПВП ( $p < 0,001$ )

в данной группе больных и снижение индекса атерогенности ( $p < 0,001$ ).

По данным ультразвуковой доплерографии сосудов каротидной зоны в группе больных АСА, получавших только базисную терапию, не отмечено достоверных изменений ТИМ (табл. 3).

**Таблица 2**

Показатели липидного спектра плазмы крови у больных АСА на фоне базисной терапии и аторвастатином

Показатель	АСА базисная терапия + аторвастатин ( $n = 34$ )	
	исходно	после лечения
ОХС, ммоль/л	$5,35 \pm 0,28$	$4,61 \pm 0,24^{***}$
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,11^{***}$
ХСЛПНП, ммоль/л	$3,73 \pm 0,23$	$2,83 \pm 0,17^{***}$
ХСЛПОНП, ммоль/л	$1,48 \pm 0,14$	$0,80 \pm 0,09^{***}$
ХСЛПВП, ммоль/л	$1,06 \pm 0,06$	$1,23 \pm 0,07^{***}$
(ОХС-ХСЛПВП) / ХСЛПВП, у.е.	$3,46 \pm 0,15$	$2,90 \pm 0,16^{***}$

Примечание. \*\*\* –  $p < 0,001$ .

**Таблица 3**

Динамика ТИМ у больных АСА на фоне базисной терапии

Показатель	АСА базисная терапия ( $n = 37$ )	
	исходно	после лечения
ТИМ в 1-й точке слева, см	$0,73 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$
ТИМ в 2-й точке слева, см	$0,84 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,03$
ТИМ в 3-й точке слева, см	$0,73 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$
ТИМ в 1-й точке справа, см	$0,73 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,03$
ТИМ в 2-й точке справа, см	$0,80 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,02$
ТИМ в 3-й точке справа, см	$0,70 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,03$

Примечание. Различия не достоверны.

В группе больных АСА, получавших базисную терапию и аторвастатин (табл. 4), в результате проведенного лечения наблюдалось достоверное уменьшение ТИМ

в первой, второй и третьей, уменьшение ТИМ в первой, второй и третьей точка справа ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) и во второй точке слева ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 4**

Динамика ТИМ у больных АСА на фоне базисной терапии и аторвастатином

Показатель	АСА базисная терапия + аторвастатин ( $n = 34$ )	
	исходно	после лечения
ТИМ в 1-й точке слева, см	$0,73 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$
ТИМ в 2-й точке слева, см	$0,82 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,04^{**}$
ТИМ в 3-й точке слева, см	$0,71 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,03$
ТИМ в 1-й точке справа, см	$0,71 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,03^*$
ТИМ в 2-й точке справа, см	$0,84 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,04^{**}$
ТИМ в 3-й точке справа, см	$0,73 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,03^{**}$

Примечание. Достоверность различий по отношению к исходным значениям: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

В результате включения аторвастатина в комплексную терапию у больных АСА в течение шести месяцев наблюдения выявлено улучшение показателей липидограммы и уменьшение ТИМ сонных артерий.

### Выводы

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность аторвастатина у больных АСА. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, в которых показано, что применение статинов, в частности, аторвастатина, у больных СЗСТ способствует значимому снижению уровней ОХС, ХСЛПНП, ТГ. Кроме того, проведенные исследования показали, что применение аторвастатина у больных АСА сопровождается достоверным уменьшением ТИМ, что является положительным прогностическим признаком, так как связано со снижением сердечно-сосудистого риска.

### Список литературы

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 13–14.
2. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3. – № 10. – С. 456–465.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. ВНОК, секция атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – Приложение I. – 2012. – № 4 (96).
4. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал. – Приложение 2. – 2012. – № 4(96).
5. Насонова В.А. Ревматические заболевания в РФ в начале XXI века глазами статистики / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, И.Ф. Эрдес // Тер. Архив. – 2009. – № 6. – С. 5–10.
6. Остроумова О.Д. Розувастатин в профилактике инфаркта и инсульта / О.Д. Остроумова, Г.Н. Щукина // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 156–164.
7. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis / A. R. Amin // Future Rheumatology. – 2008. – Vol.3. – № 4. – P. 325–328.
8. Gran J.T. The epidemiology of ankylosing spondylitis / J.T. Gran, G. Husby // Semin. Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 22. – P. 319.

9. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease // N. England J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
10. Zochling J., Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – № 26. – Suppl 51. – P. 80–84.

### References

1. Aronov D.M. *Kardiologiya – Kardiologiya*, 2008. no 8. pp. 60–68
2. Aronov D.M. *Consilium medicum*, 2001. T 3. no 10. pp. 456–465.
3. Diagnostika i korrekcia narushenii lipidnogo obmena s celyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendacii V peresmotr. [Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines, V review] *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie I* – Russian journal of cardiology, Appendix I, 2012, no. 4(96).
4. Evropeiskie rekomendacii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanii v klinicheskoi praktike, 2012. [European guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice, 2012]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie II* – Russian journal of cardiology, Appendix II, 2012, no. 4(96).
5. Nasonova V.A., Folomeeva O.M., Erdes I.F. *Terapevicheskii arhiv* – Therapeutic Archive, 2009, no.6, pp. 5–10.
6. Ostroumova O.D., Shukina G.N. *Rossiiskii medicinskiy zhurnal* – Russian journal of medicine, 2012, no. 3, pp. 156–164.
7. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis // *Future Rheumatology*. Vol. 3. no. 4. 2008. pp. 325–328.
8. Gran J.T. The epidemiology of ankylosing spondylitis / J.T. Gran, G. Husby // *Semin. Arthritis Rheum*. 1993. Vol. 22. pp. 319.
9. Ross. R. Atherosclerosis- an inflammatory disease / R. Ross. // *N. England J. Med*. 1999. Vol. 340. P. 115–126.
10. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2008. no. 26. Suppl 51. pp. 80–84.

### Рецензенты:

Василькова Т.Н., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО «Тюменская медицинская академия» Минздрава России, г. Тюмень;

Рычков А.Ю., д.м.н., заведующий отделением нарушений ритма сердца, НО ИМИ, филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 12.03.2013.