

ЛОВАСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.В. Соколик, В.С. Чурсина, Г.Х. Божко

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: ловастатин, цереброваскулярные нарушения, инсулинорезистентность, дислипидемия, липопротеины, липопротеинлипазы, лецитин-холестеринацилтрансфераза.

Коррекцию дислипидемии рассматривают в качестве одной из важнейших составляющих в лечении и уменьшении прогрессирования цереброваскулярных нарушений (ЦВН), особенно у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР). Недавно завершившиеся пять крупных исследований по эффективности лечения статинами подтвердили пользу холестеринснижающей терапии у этой категории больных [4]. Результаты исследований 4S, CARE, LIPID, MIRACL, HPS продемонстрировали нейропротекторные эффекты статинов и показали снижение риска развития инсульта от 19 до 51% у ИР пациентов с ЦВН [10, 12]. Центральным механизмом действия и основа клинической эффективности статинов состоит в коррекции липидного обмена и прежде всего в снижении уровня гиперхолестеринемии. В настоящее время уменьшение риска развития острых сосудистых событий у пациентов с ЦВН, принимавших статины, связывают с плеiotропностью действия препарата, а именно: эндотелийпротекторного, антиагрегатного, противовоспалительного, антиоксидантного и антипролиферативного [1]. Гиполипидемическую активность статинов, как правило, оценивают на основании регистрации количественных изменений, содержания холестерина в сыворотке крови либо в составе фракций липопротеинов (ЛП). Между тем более надежную информацию можно получить при анализе перераспределения индивидуальных фракций ЛП (контейнеров холестерина в липидтранспортной системе кровотока), определении активности ферментов их превращения.

Цель работы — изучение эффекта 2-месячного курса ловастатина на липидный спектр сыворотки крови и активность ферментов, которые принимают участие в механизмах взаимопревращения ос-

новных фракций ЛП*, у больных с ЦВН, осложненными и не осложненными ИР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли добровольное участие 36 пациентов с ЦВН, осложненными (20 человек — основная группа) и не осложненными (16 человек — группа сравнения) ИР. Контрольную группу составили 12 здоровых доноров. Условиями включения больных в исследование являлись: возраст не старше 65 лет, наличие полинейропатии, отсутствие ожирения, наличие гипертонической болезни I-II стадии и дисциркуляторной энцефалопатии, для пациентов основной группы — сахарный диабет 2 типа. С целью выявления ИР состояния у всех обследуемых определяли уровень глюкозы (глюкозоксидазный метод), иммунореактивного инсулина (радиоиммунологический метод), гликозилированного гемоглобина Hb1c (спектрофотометрический метод) натошак в венозной крови с помощью наборов («Глюкоза-Ф», «Реагент», Днепрпетровск и «рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I», Беларусь). На основании экспериментально установленных значений концентрации глюкозы (G_0) и инсулина (I_0) рассчитывали индексы инсулинорезистентности [6]: $ISI = \{10\,000 / (I_0 \times G_0)\}$, $HOMA-IR = \{(I_0 \times G_0) / 22,5\}$ и $HOMA-S = \{(20 \times I_0) / (G_0 - 3,5)\}$ (табл. 1). Всем больным был назначен ловастатин в дозе 20 мг/сут. Лечение начинали в стационаре (14—20 сут) и продолжали амбулаторно в течение 2 мес. Обследование проводили до начала курса ловастатина и через 2 мес ежедневного приема препарата.

Состояние липидного обмена характеризовали, определяя липопротеиновый спектр сыворотки крови методом гель-электрофореза в ПААГ, который уже подробно описан [2]. Электрофоре-

* ЛОНП, ЛПП, АНП — липопротеины очень низкой, промежуточной и низкой плотности соответственно; ЛВП2а, ЛВП2в, ЛВП3 — фракции липопротеинов высокой плотности.

Таблиця 1. Антропометрические и метаболические показатели у пациентов с ЦВН, осложненными и не осложненными ИР, до лечения ловастатином по сравнению с группой здоровых ($M \pm m$)

Показатель	ЦВН и ИР	ЦВН без ИР	Здоровые
Возраст, год	54,8 \pm 2,8	55,3 \pm 3,3	55,4 \pm 4,0
Масса тела, кг	80,1 \pm 8,33	80,1 \pm 8,73	81,1 \pm 8,06
ИМТ, кг/м ²	28,1 \pm 1,7	29,7 \pm 3,9	23,2 \pm 1,1
Глюкоза, ммоль/л	9,9 \pm 0,68*	5,0 \pm 0,24	4,7 \pm 0,42
Инсулин, мЕД/л	12,6 \pm 1,3	11,9 \pm 0,4	11,4 \pm 1,2
НbA1c, %	7,6 \pm 0,25	3,9 \pm 0,62	5,3 \pm 0,88
ISI	7,9 \pm 0,8*	16,9 \pm 1,4	17,4 \pm 1,5
НОМА-IR	5,6 \pm 0,5*	2,6 \pm 0,3	2,6 \pm 0,2
НОМА-S	209,1 \pm 19*	149,0 \pm 13	144,6 \pm 12

Примечание. * Достоверность различия с группой здоровых ($P < 0,05$).

граммы сканировали на денситометре ERI 65m (Karl Zeiss, Германия). О количестве фракций ЛП судили по площади (мм²) пиков денситограммы.

Холестеролэтерифицирующую способность сыворотки крови, которую обуславливает каталитическая активность лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), определяли методом Stokke и Norum [11].

Величину активности свободной липопротеин-липазы (ЛПЛ) в сыворотке крови определяли методом Deckelbaum [8]. Постгепариновую активность ЛПЛ оценивали после освобождения связанного пула фермента в кровотоке в результате внутривенного введения стерильного раствора гепарина в дозе 50 ЕД на 1 кг массы тела с экспозицией 15 мин. Величину активности связанной ЛПЛ рассчитывали как разность между величинами активности постгепариновой и свободной форм

фермента. Активность внепеченочной ЛПЛ (вЛПЛ) и печеночной триглицеридлипазы (пТГЛ) дифференцировали в присутствии хлористого натрия, который добавляли в инкубационную среду до конечной концентрации 1 моль/л.

Полученные результаты обрабатывали статистически, достоверность различий между группами оценивали, используя t-критерий Фишера—Стьюдента. Критическим уровнем значимости (P) при проверке статистических гипотез считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные табл. 2 свидетельствуют, что пациенты с ЦВН, осложненными и не осложненными инсулинорезистентным состоянием организма, характеризуются проатерогенной направленностью липопротеинового спектра. Это выражалось прежде всего в повышении суммы апоВ-содержащих

Таблиця 2. Эффект ловастатина на спектр липопротеинов сыворотки крови у пациентов с ЦВН ($M \pm m$)

Фракции ЛП, мм ²	ЦВН и ИР		ЦВН без ИР		Здоровые
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Хиломикроны	72 \pm 3	46 \pm 2**	70 \pm 3	41 \pm 2**	80 \pm 3
ЛОНП	355 \pm 21*	323 \pm 21	253 \pm 15*	281 \pm 17	140 \pm 9
ЛПП	181 \pm 12	156 \pm 8	142 \pm 9*	140 \pm 9	193 \pm 11
ЛНП	740 \pm 27*	748 \pm 27	551 \pm 19*	654 \pm 23	332 \pm 17
Σ апоВ	1348 \pm 63*	1273 \pm 59	1026 \pm 50*	1116 \pm 51	745 \pm 31
ЛВП _{2в}	116 \pm 5*	160 \pm 7**	150 \pm 6*	201 \pm 9**	188 \pm 8
ЛВП _{2а}	160 \pm 11*	225 \pm 14**	221 \pm 14	260 \pm 16	217 \pm 11
ЛВП ₃	120 \pm 4*	156 \pm 6**	196 \pm 12*	175 \pm 9	247 \pm 12
Σ апоА	396 \pm 16*	541 \pm 21**	567 \pm 19	636 \pm 24	652 \pm 23
Общее количество	1744 \pm 62	1814 \pm 65	1593 \pm 48	1752 \pm 62	1397 \pm 51
апоВ/апоА	3,40 \pm 0,3*	2,35 \pm 0,2**	1,81 \pm 0,08*	1,75 \pm 0,08	1,14 \pm 0,04

Примечание. * Достоверность различия с группой здоровых ($P < 0,05$).

** Изменения статистически значимы при сравнении до и после лечения ($P < 0,05$).

фракцій. Большой эффект возрастания этого параметра в группе ЦВН + ИР обусловлен избыточной представленностью триглицеридов и холестерина во фракциях ЛОНП и ЛНП, как было продемонстрировано в наших предыдущих исследованиях [10]. В результате на электрофореграммах обнаруживается увеличение интенсивности окрашивания ЛП частиц данных фракций. Содержание хиломикрон не изменялось по сравнению с контролем ни в одной из групп пациентов. Протеогенный характер спектра ЛП сыворотки крови проявляется и при рассмотрении апоА-содержащих ЛП. Их сумма в группе пациентов с ЦВН + ИР, на первый взгляд, уменьшалась и составляла 61% от контрольных величин, в то время как в группе с ЦВН без признаков ИР не изменялась относительно контрольных значений. Содержание каждой исследованной субфракции ЛВП у инсулинорезистентных больных было ниже на 30—40% при сопоставлении с пациентами без ИР (см. табл. 2). Эти данные прежде всего указывают на дефицит липидных компонентов в составе ЛП частиц. Поскольку о количестве частиц мы можем судить по уровню белкового компонента ЛП, а для выявления ЛП фракций при электрофорезе чаще всего, и эта работа не является исключением, применяют краситель судановый черный, который связывается с липидами ЛП. Описанные изменения ЛП фракций обуславливают соответствующие изменения отношения апоВ/апоА-содержащих ЛП (параметра, по смыслу равнозначного индексу атерогенности). Этот показатель составлял 298 и 159% от контрольных значений в группах пациентов с ЦВН + ИР и ЦВН соответственно. Двухмесячный курс ловастатином приводил к снижению на 31% отношения апоВ/апоА (см. табл. 2). Кроме этого, у всех больных в значительной степени уменьшалось содержание хиломикрон в сыворотке крови. Это может быть связано с соблюдением гиполлипидемической диеты, что является непременным условием лечения ингибиторами ГМГ-КоА-

редуктазы [7]. Другой эффект статина выражался в повышении уровня апоА-содержащих ЛП. При этом более отчетливые изменения отмечены у пациентов основной группы (ЦВН + ИР). В группе сравнения статистически значимо повышалось содержание лишь фракции ЛВП_{2в}, в то время как в основной группе увеличивался уровень всех субфракций ЛВП и их сумма. Относительно подкласса ЛВП₂ (ЛВП_{2в} + ЛВП_{2а}) можно говорить о восстановлении липидного дефицита, поскольку уровень ЛВП₂ у этих пациентов после курса ловастатином не отличался от контроля.

Как видно из данных табл. 3, ЛХАТ показатель активности в обеих группах был ниже контрольных величин и совершенно не восстанавливался под действием ловастатином. Поэтому можно предположить, что ингибитор внутриклеточного синтеза холестерина не приводит к нормализации этерифицирующей способности сыворотки крови при ЦВН, осложненных или не осложненных ИР. Этот вывод подкрепляется данными табл. 2 об отсутствии нормализации уровня субфракции ЛВП₃, в частицах которой и структурирован фермент ЛХАТ, у пациентов обеих групп после 2-месячного курса лечения ловастатином.

Представления об изменении активности липопротеинлипазных ферментов в условиях инсулинорезистентности нельзя признать вполне сформированными. Вероятно, это связано с многообразием функций липопротеинлипаз и сложностью механизмов регуляции их активности [3]. Преимущественное каталитическое действие на триглицериды в составе ЛП частиц зависит от локализации ферментов: либо на эндотелии капилляров периферических тканей (вЛПЛ), либо на поверхности синусоидального эпителия печени (пТГЛ). В организме функционируют свободная и связанная формы обоих энзимов. Предполагают в качестве одного из механизмов активации внутрисосудистого липопротеинлиполиза высвобождение вЛПЛ и пТГЛ из связи с эндотелием в кровотоке [5]. Суб-

Таблица 3. Изменение активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, внепеченочной липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы у больных с ЦВН в результате лечения ловастатином ($M \pm m$)

Активность ферментов, нмоль / (л · с)	Форма энзима	ЦВН и ИР		ЦВН без ИР		Здоровые
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ЛХАТ	—	7,3 ± 0,47*	7,1 ± 0,47*	6,6 ± 0,43*	6,7 ± 0,43*	10,2 ± 0,57
вЛПЛ	Постгепариновая	9,8 ± 0,73	15,6 ± 1,33**	13,3 ± 1,23	8,3 ± 0,74**	11,0 ± 0,91
	Свободная	6,7 ± 0,29*	7,1 ± 0,33*	6,5 ± 0,32*	4,2 ± 0,28*	2,8 ± 0,13
	Связанная	3,1 ± 0,15*	8,5 ± 0,34**	6,8 ± 0,32	4,1 ± 0,28**	8,2 ± 0,33
пТГЛ	Постгепариновая	11,5 ± 0,83*	10,6 ± 0,79*	7,8 ± 0,53	16,8 ± 1,2**	6,6 ± 0,27
	Свободная	5,7 ± 0,43*	5,9 ± 0,43*	2,5 ± 0,11*	7,8 ± 0,51**	0,9 ± 0,07
	Связанная	5,8 ± 0,35	4,7 ± 0,31	5,3 ± 0,38	9,0 ± 0,61**	5,7 ± 0,42

Примечание. * Достоверность различия с группой здоровых ($P < 0,05$).

** Изменения статистически значимы при сравнении до и после лечения ($P < 0,05$).

стратами липопротеинлипаз служат триглицериды в составе апоВ- и апоА-содержащих фракций ЛП. Помимо триглицеридлипазной активности липопротеинлипазы обладают способностью к гидролизу фосфолипидов [3]. Данные табл. 3 иллюстрируют отсутствие изменений уровня постгепариновой активности вЛПЛ в основной группе и группе сравнения относительно показателя у здоровых лиц. Между тем при с ЦВН и ИР и без нее наблюдалось перераспределение активности вЛПЛ между связанной и свободной формами в пользу последней, вызванное избыточным высвобождением в кровотоке вЛПЛ, локализованной прежде на эндотелии капилляров. У больных с ИР при этом выявляется резкое (до 38%) снижение активности связанной формы вЛПЛ.

Эффект ловастатина на внутрисосудистый липопротеинлиполилиз, катализируемый вЛПЛ, оказался противоположным для исследуемых групп пациентов. У больных с ЦВН (группа сравнения) в результате лечения ловастатином вЛПЛ активность угнеталась. В отличие от этого у ИР пациентов с ЦВН постгепариновая активность вЛПЛ повышалась до 158% от исходной величины за счет роста активности связанной формы фермента, которая в результате лечения статином восстанавливалась до контрольного уровня.

Уровень активности свободной формы пТГЛ в сыворотке крови больных с ЦВН обеих групп превосходил показатель здоровых лиц (см. табл. 3). Причем наблюдалось значительное превышение ее функции у пациентов с ИР по сравнению с больными без нее. Параллельное увеличение активности свободной формы обоих липопротеинлипазных ферментов (вЛПЛ и пТГЛ) позволяет предположить общность реализующих механизмов

дислипидемии при формировании исследуемого патологического состояния. Лечение ловастатином у больных с ЦВН индуцировало увеличение активности пТГЛ в свободной и связанной ее формах. Напротив, при ИР курс статина не выявил статистически значимого эффекта на каталитическую активность пТГЛ.

На основании полученных результатов можно судить о том, что 2-месячный курс ловастатина в дозе 20 мг/сут можно рекомендовать в качестве одной из составляющих многоступенчатой гиполипидемической стратегии у пациентов с ЦВН вообще и, в особенности, у больных с ЦВН и ИР. Однако недопустимо упускать из вида мероприятия по нормализации уровня других (кроме холестерина) липидных компонентов липидтранспортной системы крови, а именно триглицеридов и фосфолипидов, без чего невозможна коррекция дислипидемии.

ВЫВОДЫ

Двухмесячный курс лечения ловастатином пациентов с ЦВН, осложненными и не осложненными ИР, привел к коррекции проатерогенного характера ЛП спектра сыворотки крови и статистически значимому снижению показателя апоВ/апоА (аналог индекса атерогенности) у этих больных.

Отсутствовал эффект ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на этерифицирующую способность сыворотки крови, в частности, на каталитическую активность ЛХАТ у обследованных пациентов.

Ловастатин различным образом модулировал липопротеинлипазную гиперактивность вЛПЛ и пТГЛ в основной группе (ЦВН + ИР) и группе сравнения (ЦВН). Обсуждаются общие и специфичные механизмы регуляции активности вЛПЛ и пТГЛ под действием ловастатина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // РМЖ.— 2001.— № 9 (13—14).— С. 24—26.
2. Божко Г.Х., Соколик В.В., Чурсина В.С., Перцева Т.Г. Обмен липопротеинов у больных сахарным диабетом второго типа // Укр. біохім. журн.— 2005.— Т. 77, № 5.— С. 93—99.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— СПб: Питер, 1999.— 512 с.
4. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Междунар. невролог. журн.— 2005.— № 4.— С. 29—34.
5. Соколик В.В., Божко Г.Х. Роль гепарина в формировании пищевой липемии // Укр. біохім. журн.— 2005.— Т. 77, № 4.— С. 99—105.
6. Соколик В.В., Божко Г.Х., Чурсина В.С., Перцева Т.Г. Особливості внутрішньосудинного липопротеїнолілізу за умов інсулінорезистентної патології. В кн.: XI Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, 28—30 серпня 2006 р.— Полтава, 2006.— С. 426.
7. Callahan A. Cerebrovascular disease and statins: a potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke prevention // Am. J. Cardiol.— 2001.— Vol. 88, N 1.— P. 337—377.
8. Deckelbaum R.L., Ramakrishnan R., Eisenberg S. Triacylglycerol and phospholipid hydrolysis in human plasma lipoprotein // Biochemistry.— 1992.— Vol. 31.— С. 8544—8551.
9. Hanson R.L., Pratley R.E., Bogardus C. Evaluation of simple indices of insulin sensibility and insulin secretion for use in epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol.— 2000.— Vol. 151.— P. 190—198.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2003.— Vol. 361 (9374).— P. 2005—2016.
11. Stokke K.T., Norum K.R. Determination of lecithin: cholesterol acyltransferase // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1971.— Vol. 27.— P. 21—27.
12. VacMahon S., Sharpe N. Effects of lowering average or belowaverage cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results the LIPID Trial Research Group // Circulation.— 1998.— Vol. 97.— P. 1784—1790.

**ЛОВАСТАТИН У ЛІКУВАННІ ДИСЛІПІДЕМІЇ
У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ,
УСКЛАДНЕНИМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

В.В. Соколiк, В.С. Чурсiна, Г.Х. Божко

Досліджено вплив двомісячного курсу терапії ловастатином (20 мг/добу) на обмін ліпопротеїнів у пацієнтів з цереброваскулярними порушеннями, ускладненими чи не ускладненими інсулінорезистентністю. З'ясовано коригувальний ефект інгібітора ГМГ-КоА-редуктази щодо складу ліпопротеїнів і функції ключових ланок метаболізму ліпопротеїнів (інтенсивність внутрішньосудинного ліполізу). Отримані дані свідчать про доцільність застосування ловастатину при дисліпідеміях та цереброваскулярних порушеннях, притаманних пацієнтам з інсулінорезистентністю.

**LOVASTATIN IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA
IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISORDERS COMPLICATED
WITH INSULIN RESISTANCE PATHOLOGY**

V.V. Sokolik, V.S. Chursina, G.Kh. Bozhko

The study has been held for the effects of 2-month course of lovastatin therapy (20 mg per day) on lipoprotein metabolism in patients with cerebrovascular disorders, complicated and non-complicated with insulin resistance. The corrective effects of the GMG-CoA reductase inhibitor as regards the changes in the lipoprotein composition and function of the key links of lipoprotein metabolism (the intensity of intravascular lipolysis) have been clarified. The obtained data agree with the opinion about the rationality of lovastatin treatment of dyslipidemia and cerebrovascular disorders, which are typical for patients with insulin resistance.