

# СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ X ТА ВПЛИВ НА НЕЇ ТРИМІСЯЧНОЇ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ

*В.Г. Лизогуб, О.О. Волошина, О.С. Левіщенко, О.М. Бонгарчук*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ*

**Ключові слова:** аторвастатин, метаболічний синдром X, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз.

На сьогодні проблема хвороб урбанізації, зокрема і метаболічного синдрому X (МСХ), непокоїть фахівців усього світу, що пов'язано з пандемією цього патологічного стану, значними витратами на лікування і реабілітацію наслідків захворювання, ураженням населення працездатного віку [13].

Зниження ендотеліальної NO-обумовленої вазодилатації і посилення ендотеліаль-тромбоцитарної взаємодії — найперші показники зміни судин, що можна виявити ще на етапі раннього розвитку атеросклерозу [5].

Детальне дослідження ендотеліальної функції може допомогти в розумінні зв'язків між клінічними чинниками ризику і біохімічними подіями, що спричинюють розвиток атеросклерозу. Вазодилатація на дію ацетилхоліну чи підвищення кровотоку регулюється переважно за рахунок ендотеліального синтезу окису азоту, який своєю чергою стимулює опосередковану циклічним гуанозин монофосфатом релаксацію гладеньких м'язів судин. Ендотеліальні артерії, окрім участі в регулюванні тону судин і виконанні функції проникного бар'єру для компонентів крові, діє як датчик запального процесу, що характеризує атеросклероз [9]. Порушення регульованої ендотелієм вазодилатації може корелювати з асоційованою з атеросклерозом ендотеліальною дисфункцією взагалі.

У здорових осіб одноразове вживання їжі з високим вмістом жирів призводило до транзиторного порушення ендотеліальної функції [4]. Подібний ефект спостерігався після внутрішньовенного введення інтраліпідів з гепарином, що зумовлювало транзиторне підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот і ендотеліальної дисфункції [3]. Зв'язок між інсулінорезистентністю або високою тригліцеридемією натще та ендотеліальною дисфункцією потребує подальшого дослідження, адже дані досліджень суперечливі, особливо в різних вікових групах [10, 14].

Широко вивчали зміни ендотеліальної функції при ішемічній хворобі серця, цукровому діабеті, у

той час як при МСХ детальних досліджень не проводили.

І хоча відповідь ендотеліальної функції на лікування не завжди відображає сприятливу дію лікування серцево-судинної системи, як це було показано для антиоксидантів і естрогену, дослідження функціонального стану ендотеліоцитів може допомогти у визначенні механізмів зниження ризику серцево-судинних подій (ССП) у хворих з МСХ під час розроблення нових методів лікування [8, 11].

Мета роботи — дослідити функціональний стан ендотелію у хворих із МСХ, а також оцінити вплив на нього аторвастатину в дозі 10 мг на добу протягом 3 міс.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 86 хворих, серед яких 47 (54,7%) жінок віком від 36 до 55 років (середній вік  $47,1 \pm 2,1$ ) з МСХ без симптомів ішемічної хвороби серця (ІХС). Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб відповідного віку (середній вік  $45,3 \pm 3,5$ ), в тому числі 9 (60%) жінок. Діагноз МСХ встановлювали згідно з критеріями ВООЗ [2]. Серед обстежених у 12 (14%) був інсуліннезалежний цукровий діабет, у інших — порушення толерантності до глюкози. В усіх випадках спостерігалася артеріальна гіпертензія легкого та помірного ступенів. Для заперечення симптоматичної ІХС пацієнтам перед введенням у дослідження проводили тест із фізичним навантаженням за загальноприйнятою методикою [1].

Хворим і особам контрольної групи визначали антропометричні показники: зріст, масу тіла, її індекс, об'єм талії та стегон і їхнє співвідношення (ОТ/ОС), детально збирали анамнез щодо таких чинників ризику, як несприятливий сімейний анамнез, тютюнокуріння та вживання алкоголю, визначали індекс фізичної активності. Досліджували також біохімічні показники ліпідного обміну — загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) і низької щільності

(ЛПНЩ), тригліцеридів, В-ліпопротеїдів. Пацієнти протягом 3 міс вели щоденники, у яких зазначали всі фізичні навантаження для визначення індексу фізичної активності. У табл. наведено середні показники контрольної групи і пацієнтів із МСХ.

Для лікування всіх пацієнтів було розподілено на дві підгрупи методом випадкового послідовного відбору. До першої групи увійшли 42 (48,8%) пацієнти, яким призначали інгібітори АПФ і сечогінні для корекції підвищеного артеріального тиску, другу групу становили 44 (51,2%) хворих, які додатково приймали аторвастатин («Туліп», компанія Sandoz) у дозі 10 мг на добу. Хворим обох груп було рекомендовано дотримувати гіпохолестеринової дієти і здійснювати пішохідні прогулянки щонайменше 150 хв на тиждень (по 30 хв 5 разів).

До дослідження ендотеліозалежної вазодилатації пацієнтів готували згідно із стандартними рекомендаціями. Усіх обстежено натще зранку через 12 і більше годин після останнього споживання їжі. Пацієнтів просили утриматися від куріння, уживання кави і алкоголю, прийому лікарських засобів у день проведення дослідження, а також від фізичних навантажень щонайменше протягом 12 год до тестування. Дослідження проводили в положенні пацієнта лежачи, через 10 хв повного відпочинку в приміщенні зі стабільною температурою 20—25 °С. Діаметр плечової артерії вимірювали за двовимірними зображеннями, які діставали під час поздовжнього сканування плечової артерії на 2—15 см вище ліктьового згину, на правій або лівій руці на апараті ультразвукографічного обстеження «Алока 5000» за допомогою лінійного датчика частотою 7,5 МГц [7]. Діаметр артерії вимірювали на фіксованій відстані від анатомічних маркерів, наприклад, біфуркації — від передньої до задньої «т» лінії в кінці діастолі. Крім цього, визначали товщину комплексу інтима-медіа плечової артерії і загальних сонних артерій [12].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх пацієнтів з МСХ під час первинного дослідження спостерігалось вірогідне порушення ендотеліозалежної вазодилатації ( $5,3 \pm 0,4\%$ ) порівняно з контрольною групою ( $18,2 \pm 2,1\%$ ), при збереженні вазодилатації у відповідь на застосування екзогенних нітратів ( $19,7 \pm 0,7\%$ ), яка була такою, як і в контрольній групі ( $20,4 \pm 2,6\%$ ). Товщина комплексу інтима-медіа плечових артерій і загальних сонних артерій у пацієнтів з МСХ становила  $1,18 \pm 0,01$  і  $1,17 \pm 0,01$  мм, що вірогідно більше ніж у групі здорових:  $0,67 \pm 0,014$  і  $0,7 \pm 0,012$  мм відповідно ( $P < 0,001$ ).

Під час вивчення корелятивних зв'язків між показниками ендотеліозалежної вазодилатації та іншими досліджуваними показниками виявлено, що рівень ендотеліальної дисфункції не пов'язаний з масою тіла ( $r = -0,09$ ), віком хворих ( $r = -0,11$ ) і ОС ( $r = -0,19$ ). Помірної вираженості обернену кореляцію визначено між відсотком розширення плечової артерії у відповідь на посилення кровотоку й індексом маси тіла ( $r = -0,38$ ) ( $P < 0,001$ ), обхватом талії ( $r = -0,23$ ,  $P < 0,05$ ), виразна з ОТ/ОС ( $r = -0,61$ ,  $P < 0,001$ ), пряма — з індексом фізичної активності ( $r = 0,47$ ,  $P < 0,001$ ).

Виражена обернена кореляція спостерігалась між товщиною комплексу інтима-медіа плечової артерії і загальної сонної артерії та ендотеліозалежною вазодилатацією плечової артерії ( $r = -0,48$ ,  $P < 0,001$ ,  $r = -0,52$ ) ( $P < 0,001$ ) відповідно. Тісніший обернений кореляційний зв'язок виявлено між відсотком ендотеліозалежного розширення плечової артерії та вмістом у сироватці крові загального холестерину ( $r = -0,68$ ,  $P < 0,001$ ), тригліцеридів ( $r = -0,76$ ,  $P < 0,001$ ), ЛПНЩ ( $r = -0,56$ ,  $P < 0,001$ ) і прямий, середньої вираженості — із вмістом ЛПВЩ ( $r = 0,47$ ,  $P < 0,005$ ). Аналіз чинників ризику засвідчив, що ендотеліальна дисфункція більше виражена у па-

Таблиця. Анамнестичні, антропометричні та біохімічні дані осіб контрольної групи та пацієнтів з МСХ

Показник	Контрольна група (n = 15)	Пацієнти з МСХ (n = 86)
Тютюнокуріння	7 (46,6%)	44 (51,2%)
Несприятливий сімейний анамнез	1 (6,7%)	45 (52,3%)*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$24,1 \pm 2,3$	$31,7 \pm 2,7^*$
ОТ/ОС, ум. од: чоловіки	$0,89 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,05^*$
жінки	$0,81 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,05^*$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,14 \pm 0,8$	$7,23 \pm 0,6^*$
Тригліцериди, ммоль/л	$0,84 \pm 0,1$	$3,14 \pm 0,04^*$
Х-ЛПНЩ, ммоль/л	$1,65 \pm 0,04$	$4,22 \pm 0,08^*$
Х-ЛПВЩ, ммоль/л	$1,85 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,06^*$

Примітка. \* Різниця вірогідна, відносно показників контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

цієнтів, які курять ( $F = 38,7$ ), мають цукровий діабет ( $F = 61,4$ ) та з несприятливим сімейним анамнезом щодо ССП ( $F = 29,1$ ).

Повторне обстеження, проведене через три місяці, показало, що в 1 підгрупі хворих, які виконували рекомендації стосовно дієти і фізичних навантажень (підгрупа 1а) — 19 пацієнтів, спостерігалася тенденція до збільшення відсотка випадків розширення плечової артерії у відповідь на гіпоксію у 1,15 разу ( $P = 0,064$ ), порівняно з даними до початку дослідження, а в 23 пацієнтів, які не змінювали способу життя (підгрупа 1б), показники не змінилися. У цих хворих розширення плечової артерії у відповідь на введення нітрогліцерину зберігало попередні показники. У пацієнтів 2 підгрупи, які приймали «Туліп» 10 мг/добу, але не виконували рекомендацій щодо зміни способу життя (підгрупа 2б;  $n = 23$ ), вірогідно збільшився у 1,3 разу відсоток ендотеліозалежного розширення плечової артерії, як порівняно з показниками на початку дослідження ( $P < 0,005$ ), так і з хворими підгрупи 1а ( $P < 0,01$ ) та 1б ( $P < 0,005$ ). У 21 пацієнта, що приймали аторвастатин по 10 мг на добу протягом 3 міс, та дотримувалися рекомендованої дієти і режиму фізичних навантажень (підгрупа 2а) спостерігалася вірогідне ( $P < 0,001$ ) зростання відсотка розширення плечової артерії у відповідь на посилення кровотоку порівняно з даними до початку приймання аторвастатину. Також цей показник був вірогідно ( $P < 0,05$ ) вищим, ніж серед пацієнтів, які не виконували рекомендацій щодо дієти і фізичних навантажень (підгрупа 2б).

Суттєве зниження рівня загального холестерину виявлено в 1 пацієнта з підгрупи 1а, а в підгрупі 1б у жодного пацієнта цього не спостерігалось. В усіх, хто вживав «Туліп» у дозі 10 мг позитивно змінився ліпідний профіль крові. Вміст загального холестерину в 2 підгрупі за 3 міс знизився на 30,3% ( $P < 0,005$ ), тригліцеридів на 26,5% ( $P < 0,005$ ), холестерину ЛПНЩ на 32,6% ( $P < 0,005$ ), В-ліпопротеїдів — на 23,7% ( $P < 0,005$ ), рівень холестерину ЛПВЩ збільшився на 7,4% ( $P < 0,05$ ).

Слід зауважити, що за час спостереження лише в одній пацієнтки (2,2%), яка приймала аторвастатин, спостерігалася несприятлива побічна реакція у вигляді папульозного висипу, який минув через 1 день після припинення прийому препарату без застосування додаткової терапії.

Таким чином, на підставі результатів проведеного дослідження визначено, що в пацієнтів із МСХ спостерігається значне порушення ендотеліозалежної вазодилатації у відповідь на посилення кровотоку, що є відображенням ендотеліальної дисфункції. Показано предиктивну роль визначення ендотеліальної дисфункції на підставі порівнян-

ня даних її дослідження у 86 пацієнтів з МСХ із такими загальноприйнятими прогностичними критеріями щодо розвитку ССП, як індекс маси тіла, відношення ОТ/ОС, несприятливий сімейний анамнез, тютюнокуріння, цукровий діабет, малорухомий спосіб життя, товщиною інтима-медіа загальної сонної артерії, вмістом загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів.

За даними нашого дослідження зміна способу життя протягом 3 міс не є достатньо ефективним методом корекції порушень обміну ліпідів у пацієнтів з МСХ. Застосування «Туліпу» в дозі 10 мг на добу дає змогу в короткі терміни й безпечно поліпшити ліпідний спектр крові. Вірогідне підвищення ЛПВЩ на сьогодні вважається одним із найважливіших чинників пригнічення розвитку атеросклеротичних процесів [6]. Також слід зазначити, що в разі застосування аторвастатину в поєднанні зі зміною способу життя вдається досягти у короткі терміни більш значних позитивних зрушень не лише показників ліпідного обміну, а й функціонального стану ендотеліоцитів. За допомогою простого та неінвазивного тесту оцінки ендотеліальної функції (Целермайера-Соренсена) можна не лише виявляти початкові атеросклеротичні зміни судин, а й здійснювати контроль за ефективністю лікувальних та профілактичних заходів у пацієнтів із МСХ.

#### ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з МСХ спостерігається виразне порушення ендотеліозалежної вазодилатації.
2. Вираженість ендотеліальної дисфункції пов'язана з ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, індексом фізичної активності, вмістом загального холестерину, холестерину ЛПВЩ та ЛПНЩ.
3. Виразніше порушення ендотеліальної дисфункції виявлено в осіб, хворих на цукровий діабет, порівняно з пацієнтами з порушенням толерантності до глюкози.
4. Застосування аторвастатину («Туліп®») у добовій дозі 10 мг безпечно, ефективно призупиняє процеси атеросклерозу, не лише поліпшуючи ліпідний спектр крові, а й позитивно впливаючи на функціональний стан ендотеліоцитів, що виявляється вірогідним підвищенням відсотка розширення плечової артерії у відповідь на посилення кровотоку.
5. Ефективність аторвастатину щодо впливу на ліпідний спектр крові та ендотеліальну функцію зростає, якщо пацієнти дотримуються рекомендованої дієти і режиму фізичної активності. Зважаючи на отримані нами дані, аторвастатин («Туліп®») в добовій дозі 10 мг в поєднанні зі зміною способу життя можна рекомендувати як захід первинної профілактики ССП у пацієнтів із МСХ середнього віку.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 296 с.
2. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med.*— 1998.— Vol. 15.— P. 539—553.
3. Ballethofer B.M., Ritting K., Enderle M.D. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance // *Circulation.*— Vol. 101.— P. 1780—1784.
4. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function // *J Diabetes Complications.*— 2002.— Vol. 16.— P. 92—102.
5. Bosaller C., Habib G.B., Yamamoto H. et al. Impaired muscarinic endothelium dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta // *J. Clin. Invest.*— 1987.— Vol. 79.— P. 170—174.
6. Chapman M.J. Are the effects of statins on HDL-cholesterol clinically relevant? // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 6, Suppl. C.— P. 58—63.
7. Coretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial — dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 39.— P. 257—265.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360.— P. 23—33.
9. Kinley S., Libby P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease // *Cur. Opin. Lipidol.*— 2001.— Vol. 12.— P. 383—389.
10. Lundman P., Eriksson M.J., Stuhlonger M. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 111—116.
11. Rossoouw J.E., Anerson G.L., Prentice R.L. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 321—333.
12. Staub D., Meyerhans A., Bundi B. Prediction of Cardiovascular Morbidity and Mortality. Comparison of the Internal Carotid Artery Resistive Index With the Common Carotid Artery Intima-Media Thickness // *Stroke.*— 2006.— Vol. 37.— P. 800—805.
13. Tonkin A. The metabolic syndrome — a growing problem // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 6, Suppl. A.— P. 37—42.
14. Wendelhag I., Fagerberg B., Hulthe J. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation, insulin resistance and the metabolic syndrome in 60-year old men // *J. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 252.— P. 305—313.

## СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ТРЕХМЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ

В.Г. Лизогуб, О.А. Волошина, О.С. Левищенко, А.Н. Бондарчук

У пациентов молодого и среднего возраста с метаболическим синдромом X выявлено значительное нарушение эндотелиальной функции. Установлено, что за 3 мес здоровый образ жизни не имел достоверного положительного влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии. Прием аторвастатина («Тулип», компания Sandoz) в дозе 10 мг в сутки в течение 3 мес позволил достоверно улучшить эндотелиальную функцию у пациентов с метаболическим синдромом X. Обосновано более раннее назначение «Тулипа» у пациентов с метаболическим синдромом X с целью профилактики сердечно-сосудистых происшествий.

## ENDOTHELIAL FUNCTION STATE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME X AND EFFECTS OF THREE MONTHS ATORVASTATIN THERAPY ON IT

V.G. Lizogub, O.O. Voloshyna, O.S. Levischenko, O.M. Bondarchuk

Endothelial function in young and middle-aged patients with metabolic syndrome X is impaired. It has been established that 3 months of healthy life style had no significant positive effects on endothelial-dependent vasodilatation in these patients. Treatment with atorvastatin (Tulip, Sandoz) in a daily dose of 10 mg during 3 months significantly improved endothelial-dependent vasodilatation. The more early administration of atorvastatine therapy in patients with metabolic syndrome X has been grounded for the effective prevention of future cardiovascular events.