

УДК 616.72-002-008.9:616.13-004.6

В. М. Ждан, М. В. Ткаченко

## ВПЛИВ РОЗУВАСТАТИНУ І ПІОГЛІТАЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми: «Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому препаратами, що стимулюють рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) шляхом удосконалення критеріїв діагностики» (державна реєстрація № 0107U001555).

**Вступ.** Серед ревматичних захворювань остеоартроз (ОА) посідає перше місце у світі, а в країнах Європи — друге після ішемічної хвороби серця (ІХС) і цереброваскулярних захворювань і виявляється у 10–20 % дорослих, а в похилому і старечому віці — у 70–80 %, в Україні на дану патологію хворіє 3,5 млн населення [5,8].

Патогенез ОА складний і багатогранний. Проте сьогодні більшість експертів підтримують точку зору, що деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки і запалення є ключовими патогенетичними механізмами при ОА. Причому у конкретного хворого можуть переважати ті або інші патогенетичні фактори, що обумовлює особливості клінічних проявів захворювання (фенотип). Так, за наявності вираженого синовіту говорять про запальний фенотип ОА [7].

Протягом останнього десятиріччя проблемі ожиріння і пов'язаного з ним метаболічного синдрому (МС) присвячена велика кількість досліджень, що зумовлено розповсюдженістю та прогресуванням даних патологічних станів. На тлі превентивних заходів у 65 % населення Північної Америки, 40 % жителів Великої Британії та 50 % Німеччини спостерігається ожиріння чи надмірна маса тіла. В 2008 році доля українців старше 45 років з надмірною масою тіла склала близько 82 %, а осіб з ожирінням — 52 %. МС характеризується абдомінальним ожирінням, порушеннями вуглеводного обміну, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, в основі розвитку яких лежить інсулінорезистентність (ІР) [16]. МС — кластер метаболічних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань атерогенного генезу. Особливостями порушення ліпідного спектру крові за МС є поєднання «традиційних» (підвищений рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ),

зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з «нетрадиційними» (висока концентрація тригліцеридів (ТГ), модифікованих щільних частинок ЛПНЩ, низький рівень ХС ЛПВЩ) маркерами високого ризику розвитку ІХС на тлі гуперінсулінемії. По мірі збільшення «нетрадиційних» факторів-маркерів ризику ймовірність розвитку ІХС збільшується в 20 разів, а при комбінації з трьома «традиційними» маркерами — тільки в 4,5 рази [1,9].

В осіб літнього і старечого віку найчастіше поєднуються вищезазначені патологічні стани, що зумовлює необхідність проведення наукових досліджень для вивчення складних взаємовідносин між захворюваннями, які можуть ускладнювати перебіг кожного зокрема та пошуку ефективних методів лікування.

Лікування ОА залишається вкрай складною проблемою. Основними його завданнями вважаються уповільнення прогресування захворювання, збереження структурно-функціональної цілісності хряща, зменшення болю в суглобах і зниження частоти загострень патологічного процесу.

**Мета дослідження** — вивчення впливу розувастатину та піоглітазону на патогенетичні механізми ОА у поєднанні з МС та атеросклерозом.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для досягнення мети нами були обстежені 77 хворих на первинний ОА віком від 41 до 72 років, серед яких 58 % — жінки. Тривалість захворювання становила в середньому  $11,4 \pm 3,71$  року.

В залежності від лікувальних комплексів пацієнти були розподілені на 3 групи: I група — 26 хворих, яким призначалась патогенетична терапія; II група — 22 хворих, які отримували піоглітазон в дозі 15 мг на добу протягом 6 місяців на фоні патогенетичної терапії ОА; III група — 29 хворих, яким призначали розувастатин в дозі 10 мг на добу протягом 6 місяців сумісно з патогенетичною терапією ОА.

Верифікація остеоартрозу проводилася згідно з діагностичними критеріями Американської колегії ревматологів (В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич, 2003). Протокол діагнос-

тики МС включав визначення артеріального тиску (АТ) за методом М. С. Короткова з дотриманням рекомендацій ВООЗ (1996) і Американської асоціації серця; антропометричні вимірювання з визначенням зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ) й обчисленням індексу маси тіла за співвідношенням маси тіла (кг) до зросту (м<sup>2</sup>); біохімічне дослідження сироватки крові натще (кров брали натще з ліктьової вени вранці не раніше ніж через 12 годин після останнього вживання їжі) [16].

Критеріями атерогенної дисліпопротеїнемії були підвищення рівня загального холестерину, ТГ, ХС ЛПНЩ з урахуванням статевих відмінностей. Відповідно до Європейських рекомендацій (2003), у пацієнта МС визначали в разі наявності хоча б трьох таких компонентів: ОТ > 102 см у чоловіків і ОТ > 88 см у жінок; ТГ сироватки крові  $\geq 1,7$  ммоль/л; ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків або ХС ЛПВЩ < 1,3 ммоль/л у жінок; АТ > 130/85 мм рт.ст.; глюкоза плазми крові  $\geq 6,1$  ммоль/л [2,4].

Задля оцінки ефективності лікувальних комплексів визначали показники ліпідного обміну (ТГ, ЗХС, ХС ЛПВЩ) за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора. Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою:  $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) : ХС ЛПВЩ$ .

Інтенсивність процесів оксидативного стресу в сироватці крові оцінювали за концентрацією ТБК-реактивних. Антиоксидантний стан оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази [3].

Для оцінки МС визначали рівні лептину, адипонектину, С-пептиду за допомогою методу ELISA — твердофазовий ферментно зв'язаний імуносорбентний аналіз.

Рівень ІР та функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози розраховували за моделлю НОМА 2 з використанням рівня С-пептиду за допомогою програми НОМА 2 Calculator версії 2.2.2., яка є високочутливим і достовірним сучасним методом визначення ІР.

Отримані результати клінічних та біохімічних досліджень, обробляли методом варіаційної-статистики Стьюдента-Фішера.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Тіазолідиндіон, впливаючи на PPAR $\gamma$ -рецептори, розташовані в печінковій і жировій тканині, сприяє корекції дисліпидемії, що спостерігається у хворих з МС. Піоглітазон (навіть у порівнянні з іншими тіазолідиндіонами) виявляє найбільший вплив на гіперліпідемію, усуваючи гіпертригліцеридемію та підвищуючи антиатерогенну фракцію ХСЛПВЩ.

У клінічних трайлах демонстровано, що використання статинів ефективне з метою первинної та вторинної профілактики

серцево-судинних захворювань у пацієнтів з високим та низьким профілем чинників ризику, оскільки згідно з результатами досліджень 4S, CARE, LIPID і MIRACL застосування статинів зумовлює зниження коронарної смертності на 25–40 %, ризику розвитку ішемічних подій на 26–30 %. У ретроспективних дослідженнях терапія статинами асоціювалася із зменшенням частоти раптової серцевої смерті в осіб із серцевою недостатністю, навіть у помірних дозах зменшувала інцидентність фібриляції передсердь після серцевої хірургії на 40 %, а також у малих дозах зменшувала смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю [2,10,11].

На фоні прийому піоглітазону спостерігалась нормалізація показників ліпідного обміну. Так, через 6 міс. спостереження вміст ЗХС зменшився у 1,3 рази, ТГ у 1,6 рази, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ — у 1,4 рази відповідно на фоні зростання концентрації ХС ЛПВЩ — у 1,3 рази.

У хворих ІІІ групи концентрація ЗХС знизилась у 1,6 рази, ТГ — у 1,5 рази, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ — у 1,9 та 2,01 рази відповідно, що підтверджує гіполіпідемічний ефект розувастину. Причому подібна динаміка спостерігалась при порівнянні з відповідними показниками у хворих, які отримували базисну патогенетичну терапію. Так, концентрація ЗХС була у 1,4 рази нижчою, ХС ЛПВЩ зростала у 1,2 рази, ТГ була нижчою у 1,5 рази та фракції ХС, а саме, ЛПНЩ та ЛПДНЩ у 1,7 та 2,1 рази відповідно, що підтверджує безпосередній вплив розувастину на показники ліпідного обміну.

У хворих І групи після проведеної комплексної терапії встановлена тенденція до зменшення концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,2 рази ( $11,5 \pm 0,78$  мкмоль/л проти  $12,7 \pm 0,23$  мкмоль/л). Порівняльний аналіз результатів дослідження вмісту ТБК-активних продуктів виявив, що у хворих ІІ групи після лікування їх вміст був вірогідно нижчим у 1,5 рази ( $8,44 \pm 0,75$  мкмоль/л проти  $13,4 \pm 0,98$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) та ІІІ групи у 1,4 рази ( $9,17 \pm 0,54$  мкмоль/л проти  $12,84 \pm 0,96$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ).

Порівнюючи отримані результати між групами хворих встановлені вірогідно нижчі показники концентрації ТБК-продуктів у сироватці крові хворих ІІ групи у 1,4 рази та ІІІ групи — у 1,2 рази, що свідчить про антиоксидантний ефект піоглітазону та розувастину.

Зменшення продуктів процесів пероксидації відбувалось на тлі зростання активності СОД у хворих ІІ групи в 1,8 рази порівняно з показниками до лікування ( $3,08 \pm 0,07$  УО/л проти  $1,75 \pm 0,05$  УО/л;  $p < 0,05$ ), у пацієнтів ІІІ групи — у 1,7 рази ( $2,84 \pm 0,09$  УО/л проти  $1,67 \pm 0,04$  УО/мл;  $p < 0,01$ ). Базисна патогене-

тична терапія також сприяла зростанню активності СОД, що підтверджувалось вірогідним зростанням показника у хворих I групи у 1,2 рази ( $2,03 \pm 0,07$  УО/л проти  $1,72 \pm 0,05$  УО/л;  $p < 0,05$ ). Порівнюючи отримані результати активності СОД у групах хворих, нами встановлено, що у II та III групі даний показник був вищим у 1,8 та 1,4 рази відповідно, що підтверджує антиоксиданту активність комбінованої терапії.

Подібна динаміка встановлена при визначенні активності каталази, яка зростала у хворих II та III групи, однак найбільш вагоме зростання встановлено у пацієнтів, яким призначався додатково піоглітазон. Так, у хворих II групи даний показник був вищим, ніж до лікування у 1,3 рази ( $2,83 \pm 0,05$  УО/л проти  $2,21 \pm 0,09$  УО/л;  $p < 0,001$ ), III групи — у 1,2 рази ( $2,71 \pm 0,11$  УО/л проти  $2,18 \pm 0,03$  УО/л;  $p < 0,001$ ). У хворих I групи відмічалась тенденція до зростання активності каталази ( $2,28 \pm 0,12$  УО/л проти  $2,15 \pm 0,11$  УО/л).

При вивченні показників ІР найбільш виражена позитивна динаміка виявлена у хворих II групи, які отримували піоглітазон. Так, концентрація лептину зменшилась у 2,1 рази на фоні зростання вмісту адипонектину у 1,6 рази. За комплексної терапії показник вмісту С-пептиду у сироватці крові був у 3,1 рази меншим порівняно з даними до лікування. Виявлені зрушення вмісту вісцеральних пептидів сприяло зниженню індексів ІР, що підтверджувалось вірогідним зниженням НОМА2 % В у 1,4 рази, зростанням НОМА2 % S у 2,3 рази та зменшення загального індексу НОМА2 ІР у 3,2 рази.

На тлі прийому розувастатину встановлено вірогідне зниження концентрації лептину 1,6 рази на фоні відсутності вірогідної позитивної динаміки вмісту адипонектину. В III групі хворих через 6 міс. спостереження вірогідно були нижчими показники вмісту С-пептиду у 1,3 рази порівняно з вихідними даними, що мало позитивний вплив при визначенні ступеня ІР. Так, у хворих цієї групи показник НОМА %В у 1,3 рази на фоні зростання НОМА2 % S у 1,5 рази і відповідно зниження НОМА2 ІР у 1,8 рази.

Статини виявляють плейотропні ефекти, що полягають у підвищенні стабільності атеросклеротичних бляшок, зниження окисного стресу і запалення, зменшення тромбоутворення, що приводить до поліпшення функції ендотелію. Крім того, доведено позитивні ефекти статинів на функцію нирок, центральної нервової системи, у тому числі за рахунок зниження експресії прозапальних нейропептидів в гангліях нейронів [13,15]

**Висновок.** Включення піоглітазону та розувастатину сприяє нормалізації показників ліпідного профілю, пригніченню активності оксидантного стресу у хворих на ОА у поєд-

нанні з МС та АС. Запропонована комплексна терапія сприяє активації антиоксидантних систем організму на тлі пригнічення ліпопероксидації, що забезпечує попередження ушкодження генетичного апарату клітин СОШ, розвиток запального процесу, вазоконстрикцію, і відповідно, апоптоз клітин.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є розробка ефективних методів лікування ОА у поєднанні з метаболічним синдромом та атеросклерозом з урахуванням спільних патогенетичних механізмів поліморбінних станів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В.В. Системное воспаление как причина проатерогенных нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови/Братусь В.В., А.П. Ларионов, И.В. Третьяк, О.В. Корниенко, Т.В. Талаева//Український кардіологічний журнал — 2006 — № 3. — С.99 — 108.
2. Васюк Ю.А. Плеотропные эффекты статинов — данные фундаментальных исследований/Ю.А. Васюк, Е.С. Атрощенко, Е.М. Ющук//Сердце — 2006. — № 5. — С. 228–237.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико — биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике/В.С. Камышников — М.:МЕДпресс — информ., 2004. — 920 с.
4. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз/А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева — СПб: Питер-Пресс, 1995. — 304 с.
5. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство/В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич — К.: Морион, 2005. — 592с.
6. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза/Е.Л. Насонов— Москва: «Литтера», 2004 — 256 с.
7. Abramson S.B. Inflammation in osteoarthritis/Abramson S.B.//The Journal of Rheumatology, 2004. — 31,70–76.
8. Buckwalter J.A. Osreoarthritis, inflammation and degradation: a continuum/Buckwalter J.A. — Berlin: IOS Press, 2008 — 299 p.
9. Cave M. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmacconutrition/M. Cave, R. T. Hurt, T. H. Prayer [et al.]//Nutr. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 16–34.
10. Crvuse J.R. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial/J.R. Crvuse, J. S. Raichien, G.W. Evans [et al.]//JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1344–1353.
11. Jain M.K. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms/M.K. Jain, P.M. Ridker//Nat. Rev. Drug Discov. — 2005. — Vol. 4(12). — P. 977–987.
12. Libby P. Inflammation and atherosclerosis/P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri//Circulation.— 2002. Vol. 105. — P. 1135–1143.
13. Nakagami H. Anovel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms/H. Nakagami, K. S. Jensen, J.K. Liao//Ann. Med. — 200. — Vol. 35(6). — P. 398–403.
14. Stall G. Inflammation and atherosclerosis; novel insights into plaque formation and destabilization/G. Stall, L. Benzszus//Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1923–1932.
15. Sarban S. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis/Sarban S., Kocyigit A., Yazar M. et al.//Clin Biochem., 2005. — 38(11): 981–986.
16. Zimmei P. New IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results/P. Zimmei, G. Alberti, J.A. Shaw//Diabetes Voice. — 2005. — Vol. 50. — P. 31–33.



**УДК** 616.72-002-008.9:616.13-004.6

### **ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

**Ждан В. Н., Ткаченко М. В.**

**Резюме.** Среди ревматических заболеваний остеоартроз (ОА) занимает первое место в мире, а в Украине данной патологией болеет 3500000 населения. Целью нашего исследования было изучение влияния розувастатина и пиоглитазона на патогенетические механизмы ОА в сочетании с МС и атеросклерозом. Включение в терапию пиоглитазона и розувастатина способствует нормализации показателей липидного профиля, угнетению активности оксидантного стресса у больных ОА в сочетании с МС и АС.

**Ключевые слова:** остеоартроз, розувастатин, пиоглитазон, метаболический синдром.

**УДК** 616.72-002-008.9:616.13-004.6

### **ВПЛИВ РОЗУВАСТАТИНУ І ПІОГЛІТАЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

**Ждан В. М., Ткаченко М. В.**

**Резюме.** Серед ревматичних захворювань остеоартроз (ОА) посідає перше місце у світі, а в Україні на дану патологію хворіє 3,5 млн населення. Метою нашого дослідження було вивчення впливу розувастатину та піоглітазону на патогенетичні механізми ОА у поєднанні з МС та атеросклерозом. Включення до терапії піоглітазону та розувастатину сприяє нормалізації показників ліпідного профілю, пригніченню активності оксидантного стресу у хворих на ОА у поєднанні з МС та АС.

**Ключові слова:** остеоартроз, розувастатин, піоглітазон, метаболічний синдром.

**UDC** 616.72-002-008.9:616.13-004.6

### **EFFECT of PIOGLITAZONE and ROUVASTATIN to HEMOSTATIC PARAMETERS in PATIENTS with OSTEOARTHRITIS with METABOLIC SYNDROME and ATHEROSCLEROSIS**

**Gdan V., Tkachenko M.**

**Summary.** Among the rheumatic diseases are osteoarthritis (OA) took first place in the world, while in Ukraine this pathology is sick 3500000 population. The aim of our study was to examine the influence of rosuvastatin and pioglitazone on the pathogenetic mechanisms of OA in combination with MS and atherosclerosis. Inclusion in the therapy of pioglitazone and rosuvastatin contributes to the normalization of lipid profile, depressed activity of oxidative stress in patients with OA in combination with MS and AS.

**Key words:** osteoarthritis, rosuvastatin, pioglitazone, metabolic syndrome.

Стаття надійшла 26.08.2010 р.

**УДК** 616.351-006-089

**О. В. Зайцева, В. И. Жуков, С. В. Перепада, А. С. Моисеенко, Ю. А. Винник**

### **ИЗУЧЕНИЕ ФОСФОРЕСЦЕНЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ЕЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

**Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Работа является фрагментом приоритетной научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хромомодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (номер держреєстрації 0104U000166 від 2008 р.).

**Вступление.** Биохемилюминесцентный анализ обладает уникальными возможностями для изучения возбужденных состояний молекул, фотохимических реакций, динами-

ки быстрых молекулярных процессов, структуры и свойств химических и биологических систем, благодаря чему нашел широкое применение в экспериментальной и клинической медицине [3-7]. Известно, что в биологических системах хемилюминесценция (ХЛ) возникает при рекомбинации перекисных свободных радикалов липидов:  $RO_2^{\cdot} + RO_2^{\cdot} \rightarrow$  возбужденный продукт  $\rightarrow$  продукт + квант хемилюминесценции. По механизму