

# Вплив статинів на показники імунного запалення, ліпідного спектра крові, перекисного окиснення ліпідів та білків у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця

О.М. Ломаковський

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, імунне запалення, ліпіди, перекисне окиснення ліпідів, статини

Отримані переконливі дані про те, що навіть невелике збільшення концентрації С-реактивного білка (СРБ) відображає субклінічне запалення в стінці судини. СРБ – ключовий медіатор запалення, який виявляється як в інтимі вінцевих артерій з початковими явищами атеросклерозу, так і в атеросклеротичних бляшках. СРБ виявляє пряму ушкоджувальну дію на ендотелій [9], відіграє важливу роль активатора фагоцитозу [10], бере участь в активації білків системи комплементу, а також в реакціях імунного контролю за появою змінених антигенів, пошкоджених або схильних до апоптозу клітин. СРБ стимулює виділення низки прозапальних цитокінів, молекул адгезії, що привертають моноцити у вогнище запалення [11, 12]. СРБ полегшує захоплення макрофагами ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і дуже низької (ЛПДНЩ) щільності [13]. У численних дослідженнях встановлено роль СРБ як високочутливого маркера найближчого і віддаленого прогнозу при ішемічній хворобі серця (ІХС) [14]. СРБ може бути навіть більш значущим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж такі фактори ризику, як рівень холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ), цукровий діабет або паління [15]. Відносний ризик виникнення інфаркту міокарда (ІМ) при підвищенні рівня ХС становить 2,3, а при зростанні вмісту СРБ і ХС досягає 5,0 [16].

Субаналіз даних, отриманих у дослідженні CARE, виявив кореляцію між підвищеними показниками запалення і ризиком розвитку ін-

фаркту і інсульту. У пацієнтів, які приймали статини, рівень СРБ був нижчим на 38 % порівняно з тими, хто отримував плацебо. Цей факт підтверджує сприятливу протизапальну дію статинів.

Протизапальний ефект статинів (зниження СРБ) при гострому коронарному синдромі (ГКС) виявляється вже протягом перших тижнів. Швидка поява клінічного ефекту пояснюється тим, що він не пов'язаний зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ.

Можливість відмінностей у механізмах гіполіпідемічної і вірогідної протизапальної дії статинів ґрунтується на тому, що мевалонат, на обмін якого впливають статини через блокаду ГМГ-КоА-редуктази, є не тільки субстратом синтезу ХС, а і попередником нестероїдних ізопреноїдів. Передбачається, що вони через ланцюг проміжних взаємодій різних протеїнів здатні гальмувати ядерні рецептори PPAR $\alpha$  [6]. Цей вплив може ослаблятися або усуватися статинами, які, таким чином, виявляються активаторами PPAR $\alpha$  [2]. Активація ж PPAR $\alpha$  призводить до зниження активності ядерного чинника транскрипції TVF-кВ [7]. Цей чинник регулює експресію багатьох генів, продукти яких (цитокіни, хемокіни, молекули адгезії клітин) беруть участь у здійсненні реакції запалення і імунної відповіді [8].

Метою роботи було визначити зв'язок змін показників ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів і білків та імунного запалення під впливом статинів у хворих на ішемічну хворобу серця.

## Матеріал і методи

Обстежено 54 хворих на хронічну ІХС (стабільна стенокардія напруження II–IV функціонального класу). Середній вік пацієнтів становив 57 (52–65) років. Тривалість клінічних проявів захворювання – 5 (1–10) років. Післяінфарктний кардіосклероз був наявний у 51 % хворих.

Діагноз ІХС встановлювали за клінічними проявами захворювання, об'єктивними ознаками перенесеного інфаркту міокарда за даними ЕКГ та ехокардіографії, результатами проб з дозованим фізичним навантаженням та даними коронарографії. Діагноз хронічної ІХС встановлювали за відсутністю нестабільної стенокардії впродовж двох останніх місяців та інфаркту міокарда впродовж останніх 6 міс. У дослідження не включали хворих з гострими або хронічними запальними захворюваннями, онкологічними та ревматичними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю IIБ–III стадії, нирковою й печінковою недостатністю, алергічними захворюваннями, хворобами крові.

Пацієнти були обстежені до прийому та через два місяці лікування аторвастатином (20 мг на добу, n=22), ловастатином (40 мг на добу, n=12), симвастатином (40 мг на добу, n=20).

Матеріалом для імунологічного та біохімічного дослідження була периферична кров, яку брали натщесерце. Методом імуноферментного аналізу визначали рівень інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) в супернатантах мононуклеарних клітин. Рівень високочутливого СРБ визначали у сироватці крові за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва DRG (США). Функціонально-метаболічну активність нейтрофілів і моноцитів у тесті редукції нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з визначенням резервних можливостей клітин оцінювали за НСТ-тестом: індукованим пірогенамом (1,25 мкг/мл) (i-НСТ) та спонтанним (с-НСТ). Кількість лімфоцитів периферичної крові з антигенними детермінантами CD3<sup>+</sup> (Т-лімфоцити), CD4<sup>+</sup> (Т-хелпери), CD8<sup>+</sup> (Т-супресори), CD16<sup>+</sup> (природні кілери), CD19<sup>+</sup> (В-лімфоцити) оцінювали з використанням моноклональних антитіл (Bioprobe BW, Нідерланди). Кількість клітин з CD40-рецепторами визначали на проточному цитофлюориметрі виробництва Becton Dickenson (США) з

використанням моноклональних антитіл фірми (Caltag, США).

Також визначали ліпідний спектр крові та рівень продуктів переокисного окиснення ліпідів та білків. Вміст ХС, ТГ та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) оцінювали за допомогою біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) з використанням відповідних тест-наборів; склад ліпопротеїнів – методом електрофорезу в поліакриламідному гелі на апараті для електрофорезу з аналізатором фореграм Cormeu (Польща). Спектрофотометричним методом на апараті «СФ-46» визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних та кінцевих продуктів переокисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) [4, 5]. Ступінь переокисної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (СПМЛП) визначали прямим шляхом [3]. Інтенсивність вільнорадикального окиснення білків (ВРОБ) у сироватці крові та апопротеїнових фракціях ЛПНЩ і ЛПДНЩ (ПОапоБ) оцінювали за вмістом продуктів цієї реакції – 1,4-динітрофенілгідразонів (ФГ) [1].

Лабораторні дослідження проводили в акредитованих лабораторіях. Атестат акредитації відділу імунології № ПТ-0171/04 від 09.06.04 р., атестат акредитації відділу біохімії № ПТ-0172/04 від 09.06.04 р., атестат акредитації централізованої клінічної біохімічної лабораторії № ПТ-0174/04 від 09.06.04 р.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 8.0. Вірогідність відмінностей розраховували за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні (для незалежних виборок), непараметричного парного критерію Вілкоксона (для залежних виборок). Кореляційний аналіз проводили непараметричним методом з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Відмінності між групами вважали статистично значущими при P менше 0,05. Дані подані у вигляді медіани (Me), 0,25 і 0,75 перцентилів (для ненормального розподілу даних).

## Результати та їх обговорення

З метою порівняльної оцінки дії окремих статинів в еквівалентних дозах на імунний статус було проведено аналіз впливу аторвастатину

Таблиця 1

Зниження показників гуморальної ланки неспецифічного імунітету у хворих на ІХС під впливом лікування статинами (Ме)

Показник	ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ФНП-α, пг/мл		СРБ, мг/л	
	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %
Контроль	935		885		56		1,5	
Аторвастатин 1	4800	88	1850	11	180	38	3,5	6
Ловастатин 2	4686	1	3635	1	1076	87*	3,7	30*
Симвастатин 3	2150	72*	3290	30*	174	51	6,5	32
P1-2	0,87		0,0001		0,001		0,63	
P2-3	0,0002		0,17		0,001		0,08	
P1-3	0,001		0,0001		0,88		0,021	

Примітка. \* –  $P < 0,05$ .

Таблиця 2

Вихідні рівні та відсоток зниження показників гуморальної ланки специфічного імунітету у хворих на ІХС під впливом лікування статинами (Ме)

Показник	Антитіла до оЛПНЩ, мU/мл		ІЛ-10, пг/мл		CD40, %	
	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %
Контроль	159		129		7	
Аторвастатин 1	553	16	129	115	17	59*
Ловастатин 2	202	13	195	55	8	13
Симвастатин 3	166	12	1340	87*	14	62*
P1-2	0,024		0,75		0,019	
P2-3	0,81		0,0001		0,21	
P1-3	0,006		0,0001		0,68	

Примітка. \* –  $P < 0,05$ .

(20 мг на добу), ловастатину (40 мг на добу) та симвастатину (40 мг на добу) на кількісні показники імунної системи у хворих на стабільну стенокардію через два місяці лікування.

Аналіз гуморальної ланки неспецифічного захисту показав (табл. 1), що під впливом аторвастатину, ловастатину та симвастатину синтез мононуклеарами прозапального ІЛ-6 зменшувався відповідно на 88 % ( $P=0,39$ ), 1 % ( $P=0,11$ ) та на 72 % ( $P=0,02$ ); ІЛ-8 – на 11 % ( $P=0,12$ ), 1 % ( $P=0,69$ ) та на 30 % ( $P=0,01$ ); ФНП $\alpha$  – на 38 % ( $P=0,90$ ), 87 % ( $P=0,03$ ) та на 51 % ( $P=0,10$ ); СРБ – на 6 % ( $P=0,22$ ), 30 % ( $P=0,05$ ) та на 32 % ( $P=0,09$ ).

Це свідчить про більший позитивний вплив симвастатину та ловастатину порівняно з аторвастатином в еквівалентних дозах на показники неспецифічного гуморального захисту, а саме на прозапальні цитокіни. Але вихідні рівні досліджуваних показників у групах прийому різних статинів не були однаковими.

Порівняння дії аторвастатину, ловастатину та симвастатину на показники гуморальної

ланки специфічного імунітету (табл. 2) свідчить про зниження рівня антитіл до окиснених ЛПНЩ (оЛПНЩ) відповідно на 16 % ( $P=0,15$ ), 13 % ( $P=0,72$ ) та на 12 % ( $P=0,12$ ); ІЛ-10 – на 115 % ( $P=1,0$ ), 55 % ( $P=0,09$ ) та на 87 % ( $P=0,002$ ); CD40 – на 59 % ( $P=0,04$ ), 13 % ( $P=0,67$ ) та на 62 % ( $P=0,03$ ), що свідчить про більший вплив симвастатину на показники гуморального специфічного імунітету, ніж аторвастатину та ловастатину в еквівалентних дозах. Але вихідні показники достовірно відрізнялися в групах аторвастатину, ловастатину та симвастатину.

Вивчення динаміки поглинальної та кілерної активності фагоцитів як показника неспецифічної запальної реакції свідчило про зниження на тлі лікування аторвастатином та симвастатином функціональної активності нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом відповідно на 3 ( $P=0,83$ ) та 11 % ( $P=0,03$ ), підвищення функціонального резерву нейтрофілів на 214 ( $P=0,007$ ) та 13 % ( $P=0,40$ ), зниження функціональної активності моноцитів на 14 % ( $P=0,26$ ) та 32 % ( $P=0,001$ ). Це свідчить про більшу позитивну дію на поглинальну активність

Таблиця 3

Зниження показників ліпідного обміну у хворих на ІХС під впливом лікування статинами (Ме)

Показник	ХС, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л		ХС ЛПДНЩ, ммоль/л		КА	
	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %
Контроль	4,4		1,2		2,3		0,29		2,2	
Аторвастатин 1	6,8	29*	2,2	32*	5,0	32*	0,42	36*	5,3	36*
Ловастатин 2	7,3	30*	3,0	33*	5,6	34*	0,60	35*	6,0	32*
Симвастатин 3	6,2	20*	1,9	26*	4,7	28*	0,38	24*	4,5	44*
P1-2	0,59		0,19		0,34		0,50		0,53	
P2-3	0,019		0,003		0,07		0,003		0,24	
P1-3	0,40		0,48		0,53		0,46		0,36	

Примітка. \* –  $P < 0,05$ .

Таблиця 4

Зниження показників ліпідного обміну під впливом лікування статинами у хворих на ІХС з різними вихідними рівнями ХС (Ме)

Показник	ХС, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л		ХС ЛПДНЩ, ммоль/л		КА	
	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %
Контроль	4,4		1,2		2,3		0,29		2,2	
ХС < 7,05 ммоль/л 1	5,9	27*	2,1	24*	4,4	34*	0,40	25*	4,9	39*
ХС > 7,05 ммоль/л 2	8,2	37*	2,9	45*	6,1	38*	0,64	47*	7,3	38*
P1-2		0,0002		0,03		0,0001		0,0001		0,002

Примітка. \* –  $P < 0,05$ .

фагоцитів симвастатину (40 мг на добу) порівняно з аторвастатином (20 мг на добу).

Порівняльна характеристика впливу аторвастатину, ловастатину та симвастатину на ліпідний спектр крові (табл. 3) свідчить про зниження рівня загального ХС відповідно на 29 % ( $P=0,001$ ), 30 % ( $P=0,001$ ) та 20 % ( $P=0,001$ ); ТГ – відповідно на 32 % ( $P=0,004$ ), 33 % ( $P=0,003$ ) та на 26 % ( $P=0,01$ ); ХС ЛПНЩ – на 32 % ( $P=0,009$ ), 34 % ( $P=0,01$ ) та на 28 % ( $P=0,02$ ); ХС ЛПДНЩ – на 36 % ( $P=0,006$ ), 35 % ( $P=0,003$ ) та на 24 % ( $P=0,01$ ); КА – відповідно на 36 % ( $P=0,003$ ), 32 % ( $P=0,007$ ) та на 44 % ( $P=0,01$ ), недостовірне підвищення ХС ЛПВЩ відповідно на 9 % ( $P=0,66$ ), 11 % ( $P=0,48$ ) та на 16 % ( $P=0,17$ ).

Незважаючи на достовірне зниження показників ліпідного обміну під впливом призначених статинів в еквівалентних дозах, відсоток зниження був різний, що не може бути пов'язано з більшою ефективністю окремого статину на ліпідний спектр крові, бо вихідні рівні досліджуваних показників достовірно відрізнялися в

групах лікування аторвастатином, ловастатином та симвастатином.

Наступним завданням нашої роботи було визначити, наскільки нормалізуючий ефект статинів на імунологічні та ліпідні показники пов'язаний з вихідним порушенням імунного статусу та ліпідного обміну та чи пов'язані зміни імунологічних показників зі змінами ліпідного профілю під впливом статинів.

Було проаналізовано нормалізуючий вплив статинів на показники загального ХС та ТГ залежно від виразності порушень їх вихідних рівнів у хворих на стабільні форми ІХС.

Медіана рівня ХС крові в загальній групі хворих ( $n=54$ ) становила 7,05 ммоль/л. Пацієнти були розподілені на підгрупи з помірним та значним початковим підвищенням ХС крові (підгрупа з ХС < 7,05 ммоль/л та підгрупа з ХС > 7,05 ммоль/л відповідно). Незважаючи на достовірне зниження ліпідних фракцій крові в обох підгрупах під впливом статинів, величина зниження залежала від вихідного рівня ліпідного показника (табл. 4). Так, у підгрупах зі значним та

Таблиця 5

Вплив статинів на фактори імунного запалення при незначному та значному зниженні рівня загального ХС крові у хворих на хронічну ІХС (Me)

Показник	СРБ, мг/л		ФНП-α, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Контроль	1,5		56		935		885		129		
ΔХС<1,85 ммоль/л	1	4,6	3,4	215	85*	2200	1140	3240	2080*	1320	155*
ΔХС>1,85 ммоль/л	2	3,9	4,1	180	147	3160	4345	2680	2777	290	100
P1-2		0,42		0,54		0,24		0,05		0,01	

Примітка. \* – P<0,05.

Таблиця 6

Кореляційний зв'язок змін (Δ) рівнів продуктів перекисного окиснення ліпідів та білків зі змінами рівня загального ХС крові при лікуванні статинами у хворих на хронічну ІХС (R Спірмена)

Показник	ΔОЛП, mU/мл		ΔСПМЛП, ум. од.		ΔДК, ум. од.		ΔМДА, кмоль/л		ΔВРОБ, ум. од.		ΔПОапоБ, ум. од.	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Δ ХС, ммоль/л	0,07	0,67	-0,14	0,35	0,19	0,17	0,12	0,40	-0,04	0,77	-0,05	0,74

помірним початковим підвищенням загального ХС цей показник знижувався в результаті лікування на 37 та 27 % відповідно (P=0,0002). Коефіцієнт кореляції (R) між вихідним рівнем загального ХС та величиною його зниження під впливом статинів становив 0,67 (P=0,00001). Цю залежність спостерігали і для ТГ (зниження відповідно на 45 та 24 %), ХС ЛПДНЩ (на 47 та 25 %).

Таким чином, величина зниження загального ХС крові у хворих на ІХС під впливом статинів залежить від його вихідного рівня (R=0,67; P=0,00001). При значному вихідному підвищенні загального ХС крові щодо норми відсоток зниження його під впливом однакових доз статинів достовірно більший, ніж при помірному вихідному підвищенні.

Щоб дослідити, наскільки нормалізуючий ефект статинів на загальний ХС крові впливає на показники імунного запалення та імунний статус хворих на хронічні форми ІХС, пацієнти були розподілені на підгрупу з незначною динамікою рівня ХС у процесі лікування статинами (менше медіани 1,85 ммоль/л, n=27) та підгрупу зі значним зменшенням ХС крові при прийомі статинів (більше медіани 1,85 ммоль/л, n=27). Динаміка загального ХС крові у першій підгрупі становила 0,95 (0,60–1,30) (-14 %), а у другій – 2,50 (2,00–3,60) (-34 %) ммоль/л.

У пацієнтів з незначним зменшенням рівня загального ХС крові при лікуванні статинами,

на відміну від пацієнтів зі значним його зниженням, спостерігали достовірно зменшення факторів імунного запалення (табл. 5): ФНП-α (P=0,006), ІЛ-8 (P=0,01) та ІЛ-10 (P=0,002). Таким чином, зменшення рівня прозапальних факторів клітин імунної системи під впливом статинів не залежало від величини зменшення загального ХС крові.

Щоб оцінити, наскільки прозапальний ефект статинів пов'язаний з їх впливом на перекисне окиснення ліпідів та білків, нами спочатку було проаналізовано зв'язок змін рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів та білків зі ступенем зменшення загального ХС крові під впливом ліпідів.

Аналізували залежність між змінами рівнів продуктів перекисного окиснення ліпідів та білків та змінами рівня загального ХС крові при лікуванні статинами (табл. 6).

Не виявлено достовірного кореляційного зв'язку між величиною зменшення рівня загального ХС крові при лікуванні статинами та величиною змін рівнів окиснених ліпопротеїнів (ОЛП), ДК, МДА, ВРОБ, ПОапоБ, ступенем перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів.

Було проаналізовано, наскільки зміни рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів та білків при лікуванні статинами впливають на показники імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію. Кореляційний аналіз

Таблиця 7

Вплив статинів на гуморальні фактори імунного запалення при їх низькому та високому вихідному рівні у хворих на хронічну ІХС (Me)

Показник	СРБ, мг/л		ФНП-α, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл		
	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	до лікування	Δ, %	
Контроль	1,5		56		935		885		129		
Помірно підвищений вихідний рівень	1	2,4	46*	98	-8	1400	-18	1840	5	60	10
Значно підвищений вихідний рівень	2	6,9	-41*	460	-74*	4280	6	3410	-12*	1350	-88*
P1-2		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001	

Примітка. \* –  $P < 0,05$ .

показав прямий достовірний зв'язок між ступенем перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів і рівнями прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 ( $R=0,28$ ;  $P=0,05$ ) та ІЛ-8 ( $R=0,34$ ;  $P=0,04$ ).

Таким чином, величина зниження рівня загального ХС крові під впливом статинів не впливає на виразність зменшення перекисного окиснення ліпідів (СПМЛП, ДК, МДА) та білків (ВРОБ, ПОапоБ). Виразність нормалізуючого ефекту статинів на перекисне окиснення ліпідів та білків прямо залежить від вихідних рівнів продуктів перекисного окиснення. Високий ступінь перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів сприяє імунному запаленню (ІЛ-6, ІЛ-8). Протизапальний ефект статинів виявляється, вірогідніше за все, у пацієнтів з високим вихідним рівнем прозапальних факторів і не залежить від величини зниження загального ХС крові.

З огляду на вищенаведене ставили завдання дослідити вплив статинів на гуморальні та клітинні показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня.

Оцінюючи вплив статинів на гуморальні фактори імунного запалення, виявили (табл. 7), що у хворих на хронічну ІХС з помірно підвищеним вихідним рівнем СРБ у крові в результаті застосування статинів протягом 2 міс його рівень збільшувався на 46 % ( $P=0,007$ ), а при високому вихідному рівні – зменшувався на 41 % ( $P=0,005$ ). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем СРБ та величиною його змін у процесі лікування статинами становив 0,61 ( $P=0,00001$ ).

У хворих на ІХС з високим вихідним рівнем ФНП-α під впливом статинів зазначений показник знижувався на 9 % ( $P=0,25$ ), а з високим рівнем – на 74 % ( $P=0,003$ ). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ФНП-α та величи-

ною його змін у процесі лікування статинами становив 0,69 ( $P=0,00001$ ).

У групі хворих з помірно підвищеним вихідним рівнем ІЛ-6 у крові під впливом статинів його рівень змінювався з 1400 (940–1880) до 1232 (450–3850) пг/мл ( $P=0,20$ ), а при високому вихідному рівні – з 4280 (3160–5000) до 4543 (1250–5856) пг/мл ( $P=0,18$ ). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-6 та величиною його зміни при лікуванні статинами становив 0,36 ( $P=0,019$ ).

У пацієнтів з помірно підвищеним вихідним рівнем ІЛ-8 у крові під впливом лікування статинами цей показник зростав на 5 % ( $P=0,74$ ), а з високим вихідним рівнем – зменшувався на 12 % ( $P=0,008$ ). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-8 та величиною його зміни при лікуванні статинами – 0,32 ( $P=0,04$ ).

У хворих на ІХС з нормальним вихідним рівнем ІЛ-10 під впливом статинів цей показник зростав на 10 % ( $P=0,87$ ), а з високим вихідним рівнем – знижувався на 88 % ( $P=0,0005$ ). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-10 та величиною його зміни в процесі лікування статинами становив 0,77 ( $P=0,00001$ ).

Таким чином, вплив статинів на гуморальні фактори імунного запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) прямо залежить від вихідного рівня фактора. Чим більше змінений рівень показника щодо контролю, тим більший нормалізуючий ефект статинів ( $R=0,32-0,77$ ;  $P=0,04-0,00001$ ).

При дослідженні впливу статинів на клітинні фактори імунного запалення було доведено (табл. 8), що у хворих на стабільну стенокардію з помірно зміненою вихідною активністю моноцитів (за НСТсп Мц) під впливом статинів цей

Таблиця 8

Вплив статинів на клітинні фактори імунного запалення при їх низькому та високому вихідному рівні у хворих на хронічну ІХС (Ме)

Показник		НСТсп Мц %		CD4 %		CD8 %		Тх/Тс, ум. од.	
		до лікування	% зміни	до лікування	% зміни	до лікування	% зміни	до лікування	% зміни
Контроль		12		40		27		1,4	
Помірно змінений вихідний рівень	1	10	-20	43	0	31	-13	1,7	-6
Значно змінений вихідний рівень	2	16	-19*	32	31*	22	14*	1,1	18*
P 1-2		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001	

показник знижувався з 10 (7–11) до 8 (7–12) % (P=0,66), а при значно зміненому вихідному рівні – з 16 (14–20) до 13 (9–17) % (P=0,01). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем НСТсп Мц та величиною його змін у процесі лікування статинами становив 0,51 (P=0,0001).

У хворих на ІХС з нормальним та низьким вихідним рівнем Т-хелперів (CD4) під впливом статинів їх рівні змінювалися відповідно з 43 (41–47) до 43 (38–46) % (P=0,33) та з 32 (28–35) до 42 (38–47) % (P=0,006). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем Т-хелперів та величиною його змін при лікуванні статинами дорівнював 0,63 (P=0,0002).

При нормальному та низькому вихідному рівні Т-супресорів (CD8) під впливом статинів їх рівні змінювалися відповідно з 31 (29–33) до 27 (21–36) % (P=0,43) та з 22 (19–26) до 25 (21–32) % (P=0,039). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем Т-супресорів та величиною його змін при лікуванні статинами становив 0,46 (P=0,010).

У групі хворих з низьким та високим вихідним рівнем імунорегуляторного індексу (Тх/Тс) під впливом статинів його рівень змінювався відповідно з 1,1 (0,9–1,3) до 1,3 (1,1–2,2) ум. од. (P=0,05) та з 1,7 (1,6–2,3) до 1,6 (1,4–1,8) ум. од. (P=0,003). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем Тх/Тс та величиною його змін у процесі лікування статинами становив 0,74 (P=0,00001).

Таким чином, статини впливають на специфічну та неспецифічну ланки імунітету у хворих на хронічну ІХС. Вплив статинів на гуморальні (СРБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) та клітинні (Мц, Тх, Тс, Тх/Тс) фактори імунного запалення прямо залежить від вихідного рівня фактора. Чим більше змінений вихідний рівень показника

щодо контролю, тим більший нормалізуючий ефект однакової дози статинів (R=0,32–0,77; P=0,04–0,00001). Протизапальний ефект статинів не залежить від величини зниження загального ХС крові. Зниження рівня перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів при лікуванні статинами сприяє зменшенню виразності імунного запалення (ІЛ-8; R=0,34; P=0,04) (ІЛ-6; R=0,28; P=0,05). Зменшення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (СПМЛП, ДК, МДА) та білків (ВРОБ, ПОапоБ) під впливом статинів не пов'язано зі зниженням вмісту загального ХС крові.

## Література

- Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порогов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24-26.
- Затейщиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? // Фарматека. – 2003. – № 6. – С. 39-43.
- Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу / І.Н. Євстратова, Л.С. Мхітарян, Н.М. Орлова та ін. – Патент № 25673 А, Україна, МПК (Україна). – Заявлено 25.06.1998; опубліковано 15.12.2000 // Бюл. № 7-11.
- Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 64-65.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 66 с.
- Endres M. Статини: потенційні показання до застосування при запальних станах // Медицина світу. – 2006. – Т. 21, № 1. – С. 212-217.
- Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. – 2001. – P. 236.
- Bellosta S., Ferri N., Paoletti R. et al. Non-lipid-related effects of statins // Ann. Med. – 2000. – Vol. 32. – P. 164-176.
- Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.H. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2165-2168.
- Hack C.E., Wolbink G.J., Schalkwijk C et al. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of

- injured cells // Immunol. Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 111-115.
11. Du Clos T.W. Function of C-reactive protein // Ann. Med. – 2000. – Vol. 32. – P. 274-278.
12. Benamer H., Steg P.G., Benessiano J. et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris // Amer. J. Cardiology. – 1998. – Vol. 82. – P. 845-850.
13. Bazzino O., Ferreiros E.R., Pizarro R. et al. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 1235-1239.
14. Nakamura H., Yamashita T. Predictive value of cardiovascular events by high sensitivity CRP // Nippon. Rinsho. – 2002. – Vol. 60, № 5. – P. 916-921.
15. Willcox B.J., Abbott R.D., Yano K. et al. C-reactive protein as a novel risk factor for cardiovascular disease: is it ready for prime time? // Cardiovasc. Rev. Rep. – 2004. – Vol. 25. – P. 66-69.
16. Szalai A.J. The biological functions of C-reactive protein // Vascul. Pharmacology. – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 105-107.

Надійшла 12.04.2010 р.

## **Influence of statins on immune inflammation, lipids spectrum of blood, oxidation of lipids and proteins in patients with chronic ischemic heart disease**

O.M. Lomakovsky

*To determine changes of lipid exchange, oxidation of lipids, proteins and immune inflammation under treatment with statins we studied 54 patients with chronic ischemic heart disease (stable angina, II–IV functional classes). Average age of patients was 57 (52–65) years. Patients received two-months treatment with atorvastatin (20 mg daily) (n=22), lovastatin (40 mg daily) (n=12), simvastatin (40 mg daily) (n=20). Immunological and biochemical research was performed on peripheral blood. Statins influenced specific and heterospecific links of immunity in patients with chronic IHD. Influence of statins on humoral (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10) and cellular (Mc, Tkh, Ts, Tkh/Ts) factors of immune inflammation depended on the initial levels of factors. The more initial level deviated from control, the more identical doses of statins improved it. The inflammatory effect of statins didn't depend on the decrease of total cholesterol. Decrease of peroxid lipid modification under treatment with statins diminished immune inflammation.*