

Вплив статинів на показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

О.М. Ломаковський

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: статини, імунне запалення, вихідний рівень

У кількох дослідженнях показано, що ефект лікарського препарату може залежати від вихідного стану пацієнта або вихідних показників, на які спрямована дія препарату. За даними CIBIS II і MERIT-HF, прийом β -адреноблокаторів при помірній серцевій недостатності супроводжувався зниженням абсолютного ризику смерті на 4,3 % (NNT=23), а при вираженій серцевій недостатності – на 7,1 % (NNT=14). Ступінь антигіпертензивного ефекту моксонідину корелював з вихідним рівнем артеріального тиску [8].

Гіполіпідемічна ефективність фібраторів показана в кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях, причому найбільш вираженим отриманий ефект був у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією. Так, у дослідженні FIELD ефект фенофібрату був незначним у загальній популяції (зниження ризику серцево-судинних подій на 11 %; $P=0,16$), але забезпечив значне зниження серцево-судинного ризику у хворих з атерогенною дисліпідемією – на 27 % [7].

У дослідженні ACCORD-Lipid [1] у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією зазначалося зниження ризику небажаних наслідків на 31 % ($P=0,03$), у той час як у загальній досліджуваній популяції показник знизився лише на 8 % ($P=0,32$). У більш ранньому дослідженні із застосуванням гемфіброзилу [11] через 5 років терапії ризик коронарних подій, що знизився в загальній популяції на 34 % ($P<0,02$), у групі хворих із ожирінням і атерогенною дисліпідемією зменшився на 78 % ($P=0,002$).

Аналогічні результати отримано в дослідженнях VIP [12] і VA-HIT [5] для безафібрату і гемфіброзилу відповідно. Аналіз результатів показав, що фактором, який визначав загальну ефективність терапії фібратами в наведених дослідженнях, була кількість пацієнтів з атерогенною дисліпідемією. Результати клінічних досліджень підтверджуються даними метааналізів. В одному з них [6] на тлі терапії фібратами виявлено зниження на 35 % ризику серцево-судинних подій у хворих із дисліпідемією порівняно зі зниженням на 6 % ризику у хворих з нормальними рівнями ліпідів.

За даними TNT [9] і GREACE [2], хворі на ІХС з метаболічним синдромом або з цукровим діабетом отримують більше користі від статинів, ніж хворі на ІХС без обмінних порушень або з резистентністю до інсуліну.

Велику ліпідознижувальну активність статинів у поєднанні з езетимібом спостерігали в пацієнтів з високими вихідними рівнями загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [10].

Мета роботи – визначити вплив статинів на нормалізацію показників імунного запалення залежно від їх вихідних порушень у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

Матеріал і методи

Обстежено 54 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією. У всіх них досліджено венозну

кров, яку брали натщесерце до та після двохмісячного лікування аторвастатином у дозі 20 мг на добу (n=22), або ловастатином у дозі 40 мг на добу (n=12), або симвастатином у дозі 40 мг на добу (n=20). Діагноз стабільної стенокардії напруження встановлювали за даними незмінних клінічних виявів типової стенокардії впродовж останніх двох місяців, позитивного результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Рівні фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові та культурі моноклональних клітин визначали твердофазним імуноферментним методом із застосуванням пероксидази хрому. Як індикаторні ферменти застосовували набір реагентів ProCon (Росія).

Для кількісного визначення вмісту ІЛ-8, ІЛ-10 у плазмі крові та супернатантах моноклеарних клітин імуноферментним методом використовували ензимозв'язаний імуносорбентний ELISA-набір виробництва Amersham (США), Biosource (Канада) та Diaclone (Франція).

Рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові встановлювали за допомогою наборів DAI (США) та Diagnostic Automation (Канада) для твердофазового ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу.

Для кількісного визначення антитіл до окиснених ЛПНЩ у сироватці крові використовували набори для імуноферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). Кількість клітин із CD40-рецепторами визначали на проточному цитофлуориметрі (Becton Dickinson, США) з використанням моноклональних антитіл (Caltag, США). Функціонально-метаболічну активність нейтрофілів і моноцитів оцінювали за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесту) [4].

Кількість клітин основної популяції та субпопуляцій лімфоцитів визначали методом лазерної проточної цитофлуориметрії на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan у прямому імунофлуоресцентному тесті за допомогою моноклональних антитіл Becton Dickinson (США) [3].

Результати обробляли з використанням пакета для статистичного аналізу Statistica 7. Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Для порівняння

двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна – Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При порівнянні двох пов'язаних між собою груп за кількісною ознакою використовували критерій Вілкоксона для парних порівнянь. При $P < 0,05$ проводили попарне порівняння груп за допомогою тесту Манна – Уїтні з використанням поправки Бонферроні при оцінюванні значення P . При оцінюванні якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки). Для порівняння частот бінарної ознаки у двох незалежних групах проводили аналіз таблиць спряження 2×2 з використанням двостороннього критерію Фішера. Для порівняння частот бінарної ознаки у двох залежних групах проводили аналіз таблиць 2×2 з використанням критерію МакНемара χ^2 . Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R та точного значення P . При порівнянні двох коефіцієнтів кореляції різницю оцінювали за значенням P .

Результати та їх обговорення

Аналіз клітинної ланки адаптивного імунітету в загальній групі показав, що рівень у крові Т-лімфоцитів у динаміці до та після двохмісячного лікування статинами становив відповідно 70 (64–73) та 69 (65–74) % ($P=0,70$), Т-хелперів – 37 (33–43) та 43 (38–46) % ($P=0,12$), Т-супресорів – 29 (20–31) та 27 (21–33) % ($P=0,33$), імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори (Тх/Тс) – 1,4 (1,1–1,8) та 1,5 (1,2–2,1) ум. од. ($P=0,45$), рівень синтезу γ -інтерферону Т-лімфоцитами – 11 (3–32) та 7 (5–16) пг/мл ($P=0,41$), кількість лімфоцитів з активацією до апоптозу – 25 (15–30) та 26 (18–33) % ($P=0,93$). Таким чином, прийом статинів протягом двох місяців не впливав на клітинну ланку набутого імунітету.

Аналіз гуморальної ланки адаптивного імунітету в загальній групі показав, що рівень антитіл до окиснених ЛПНЩ у крові до та після двохмісячного лікування статинами становив відповідно 215 (129–688) та 230 (130–608) ум. од. ($P=0,29$), антитіл до тканин пошкодженого міокарда – 10 (10–20) та 10 (10–15) ум. од. ($P=0,86$), антитіл до тканин аорти – 0 (0–10) та 10 (0–10) ум. од. ($P=0,83$), В-лімфоцитів – 11 (9–13) та 9 (8–13) % ($P=0,30$), ІЛ-10 у моноклеарах крові –

Таблиця 1

Вихідні рівні та відсоток зниження показників імунного запалення у хворих на стабільну ІХС при лікуванні статинами (медіана)

Показник	ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ФНП- α , пг/мл		С-РБ, мг/л	
	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження
Контроль	935		885		56		1,5	
Аторвастатин	4800	88	1850	11	180	38	3,5	6
Ловастатин	4686	1	3635 ^{°°}	1	1076 ^{°°}	87*	3,7	30*
Симвастатин	2150 ^{°°##}	72*	3290 ^{°°}	30*	174 [#]	51	6,5 [°]	32

Примітка. * Зниження порівняно з показником до лікування статистично значуще ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні аторвастатином: [°] $P < 0,05$; ^{°°} $P < 0,001$; ^{°°°} $P < 0,0001$. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні ловастатином: [#] $P < 0,001$; ^{##} $P = 0,0002$.

741 (60–1350) та 152 (22–740) пг/мл ($P = 0,001$), імуноглобуліну Е – 25 (15–34) та 21 (11–29) МО/мл ($P = 0,24$), CD40 – 8,6 (6,8–13,4) та 8,6 (6,8–13,5) % ($P = 0,51$). Це свідчить про зниження активності протизапального ІЛ-10 при лікуванні статинами.

Аналіз дії статинів на гуморальну ланку неспецифічної резистентності в загальній групі показав статистично значуще зниження в мононуклеарних клітинах синтезу прозапальних ІЛ-8 з 2940 (1840–3420) до 2315 (1720–3250) пг/мл ($P = 0,005$), ФНП- α – з 200 (98–460) до 92 (64–214) пг/мл ($P = 0,046$). Незмінними залишилися рівні спонтанного ІЛ-6 – 2717 (1400–4630) та 2900 (563–4908) пг/мл ($P = 0,90$), С-РБ – 4,2 (2,7–7,0) та 4,0 (2,3–7,0) мг/л ($P = 0,33$), циркулюючих імунних комплексів – 75 (65–105) та 80 (60–100) од. опт. щільн. ($P = 0,77$) відповідно. Можна засвідчити зниження синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- α) під впливом статинів.

Фагоцитарна активність моноцитів та нейтрофілів крові на тлі дії статинів у загальній групі змінилася таким чином: активність моноцитів за спонтанним НСТ-тестом зменшилася з 13 (10–16) до 10 (7–14) % ($P = 0,01$), за індукованим НСТ-тестом – з 16 (11–20) до 13 (10–16) % ($P = 0,004$). Функціональний резерв нейтрофілів мав значну тенденцію до збільшення – з 14 (3–25) до 18 (7–28) % ($P = 0,09$). Кількість натуральних кілерів мала тенденцію до зменшення – з 11,5 (10,4–14,7) до 11,3 (7,8–14,7) % ($P = 0,11$). Тобто активність фагоцитарної ланки імунного захисту під впливом статинів суттєво зменшувалася.

Таким чином, у загальній групі вплив статинів на показники імунного запалення виявлено лише щодо ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10, активності моноцитів.

Для порівняння дії окремих статинів в еквівалентних дозах на імунний статус проведено ана-

ліз впливу аторвастатину, ловастатину та симвастатину на показники імунної системи у хворих на ІХС через два місяці лікування (табл. 1). Встановлено, що аторвастатин, ловастатин та симвастатин змінювали синтез мононуклеарами прозапальних ІЛ-6 відповідно на 88 % ($P = 0,39$), на 1 % ($P = 0,11$) та на 72 % ($P = 0,02$); ІЛ-8 – на 11 % ($P = 0,12$), на 1 % ($P = 0,69$) та на 30 % ($P = 0,01$); ФНП- α – на 38 % ($P = 0,90$), на 87 % ($P = 0,03$) та на 51 % ($P = 0,10$); С-РБ – на 6 % ($P = 0,22$), на 30 % ($P = 0,05$) та на 32 % ($P = 0,09$).

Це свідчить про перевагу позитивної дії симвастатину та ловастатину порівняно з аторвастатином в еквівалентних дозах на показники імунного запалення, а саме на прозапальні цитокіни. Але вихідні рівні досліджуваних показників у групах прийому різних статинів не були однакові.

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

Не виявлено суттєвих змін Т-клітинного адаптивного імунітету під впливом аторвастатину та симвастатину. Так, загальна кількість Т-лімфоцитів під впливом цих препаратів змінилася відповідно на 7 % ($P = 0,09$) та 5 % ($P = 0,15$), Т-хелперів – на 11 % ($P = 0,74$) та 22 % ($P = 0,22$), Т-супресорів – на 7 % ($P = 0,09$) та 14 % ($P = 0,87$), імунорегуляторного індексу – на 7 % ($P = 0,09$) та

Таблиця 2

Вихідні рівні та відсоток зниження показників гуморальної ланки адаптивного імунітету у хворих на стабільну ІХС при лікуванні статинами (медіана)

Показник	Окиснені ЛПНЩ, ум. од./мл		ІЛ-10, пг/мл		CD40, %	
	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження
Контроль	159		129		7	
Аторвастатин	553	16	129	115	17	59*
Ловастатин	202°	13	195	55	8°	13
Симвастатин	166°°	12	1340°°°#	87*	14	62*

Примітка. * Зниження порівняно з показником до лікування статистично значуще ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні аторвастатином: ° $P < 0,05$; °° $P = 0,006$; °°° $P = 0,0001$. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні ловастатином: # $P = 0,0001$.

Таблиця 3

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

Показник	С-РБ, мг/л		ФНП-α, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл	
	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни
Контроль	1,5		56		935		885		129	
Помірно підвищений вихідний рівень	2,4	+46*	98	-8	1400	-18	1840	+5	60	+10
Значно підвищений вихідний рівень	6,9°	-41*	460°	-74*	4280°	+6	3410°	-12*	1350°	-88*

Примітка. * Зміни порівняно з показником до лікування статистично значущі ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів з помірно підвищеним його вихідним рівнем: ° $P = 0,0001$.

1 % ($P = 0,80$), схильних до апоптозу лімфоцитів – на 48 % ($P = 0,87$) та 4 % ($P = 0,90$).

Вивчення динаміки фагоцитарної активності нейтрофілів 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 % ($P = 0,001$). Не виявлено змін кількості натуральних кілерів (CD16) на тлі лікування аторвастатином ($P = 0,97$) та симвастатином ($P = 0,06$). Відзначено зниження на тлі лікування симвастатином кількості нейтрофілів з негативною активацією (CD95) на 29 % ($P = 0,01$). Це свідчить про більшу позитивну дію на фагоцитарну активність нейтрофілів симвастатину (40 мг на добу) порівняно з аторвастатином (20 мг на добу).

Застосування симвастатину в дозі 40 мг на добу протягом двох місяців більш позитивно впливало на показники імунного запалення (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α, ІЛ-10, С-РБ), адаптивного гуморального імунітету (CD40), фагоцитарну

активність моноцитів та нейтрофілів, ніж прийом аторвастатину в дозі 20 мг на добу та ловастатину в дозі 40 мг на добу. Стверджувати про більшу ефективність симвастатину було б завчасно, бо вихідні рівні досліджуваних показників статистично значуще відрізнялися в групах аторвастатину, ловастатину та симвастатину.

З урахуванням вищенаведеного було досліджено вплив статинів на гуморальні та клітинні показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня.

Аналіз впливу статинів на гуморальні фактори імунного запалення (табл. 3) показав, що у хворих на стабільну ІХС з помірно підвищеним вихідним рівнем С-РБ у крові статини при застосуванні протягом двох місяців змінювали його рівень з 2,4 (1,8–3,2) до 3,5 (1,6–5,7) мг/л ($P = 0,007$) (+46 %), а при високому вихідному рівні – з 6,9 (5,3–10,2) до 4,1 (2,7–8,2) мг/л ($P = 0,005$) (-41 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем С-РБ та виразністю його зміни в процесі лікування статинами дорівнював 0,61 ($P = 0,00001$).

У хворих на стабільну ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ФНП-α в мононуклеарах крові статини змінювали їх рівні

Таблиця 4

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

Показник	Активність моноцитів ¹ , %		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	10	-20	43	0	31	-13	1,7	-6*
Значно змінений вихідний рівень	16°	-19*	32°	+31*	22°	+14*	1,1°	+18*

Примітка. ¹ За спонтанним НСТ-тестом. * Зміни порівняно з показником до лікування статистично значущі ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів з помірно зміненим його вихідним рівнем: ° $P = 0,0001$.

відповідно з 98 (80–130) до 90 (64–202) пг/мл ($P = 0,25$) (-8 %) та з 460 (280–1076) до 118 (85–296) пг/мл ($P = 0,003$) (-74 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ФНП- α та виразністю його зміни в процесі лікування статинами становив 0,69 ($P = 0,00001$).

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

При помірно підвищеному вихідному спонтанному рівні ІЛ-8 у мононуклеарах крові лікування статинами змінювало його рівень з 1840 (920–2410) до 1935 (1010–2420) пг/мл ($P = 0,74$) (+5 %), а при високому вихідному рівні – з 3410 (3290–3640) до 2998 (2200–3397) пг/мл ($P = 0,008$) (-12 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-8 та виразністю його зміни при лікуванні статинами становив 0,32 ($P = 0,04$).

У хворих на ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ІЛ-10 у мононуклеарах крові статини змінювали їх рівні відповідно з 60 (22–503) до 66 (10–428) пг/мл ($P = 0,87$) (+10 %) та з 1350 (1084–1676) до 160 (130–1084) пг/мл ($P = 0,0005$) (-88 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-10 та виразністю його зміни в процесі лікування статинами становив 0,77 ($P = 0,00001$).

Таким чином, вплив статинів на гуморальні фактори імунного запалення (С-РБ, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) прямо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект статинів ($R = 0,32 - 0,77$; $P = 0,04 - 0,00001$).

Аналіз впливу статинів на фагоцитарну ланку імунітету (табл. 4) показав, що у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією з помірно зміненою вихідною активністю моноцитів (за спонтанним НСТ-тестом моноцитів) застосування статинів змінювало його рівень з 10 (7–11) до 8 (7–12) % ($P = 0,66$) (-20 %), а при значно зміненому вихідному рівні – з 16 (14–20) до 13 (9–17) % ($P = 0,01$) (-19 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем активності моноцитів та виразністю його зміни в процесі лікування статинами дорівнював 0,51 ($P = 0,0001$).

У хворих на стабільну ІХС з нормальним та низьким вихідним рівнем Т-хелперів (CD4) статини змінювали їх рівні відповідно з 43 (41–47) до 43 (38–46) % ($P = 0,33$) (0 %) та з 32 (28–35) до 42 (38–47) % ($P = 0,006$) (+31 %). Коефіцієнт кореляції між вихідним рівнем Т-хелперів та виразністю його зміни при лікуванні статинами становив -0,63 ($P = 0,0002$).

При нормальному та низькому вихідному рівні Т-супресорів (CD8) статини змінювали їх рівні відповідно з 31 (29–33) до 27 (21–36) % ($P = 0,43$) (-13 %) та з 22 (19–26) до 25 (21–32) % ($P = 0,039$) (+14 %). Коефіцієнт кореляції між вихідним рівнем Т-супресорів та виразністю його зміни при лікуванні статинами становив -0,46 ($P = 0,010$).

У групах хворих з низьким та високим вихідним рівнем імунорегуляторного індексу (Тх/Тс) статини змінювали його рівень відповідно з 1,1 (0,9–1,3) до 1,3 (1,1–2,2) ум. од. ($P = 0,05$) (+18 %) та з 1,7 (1,6–2,3) до 1,6 (1,4–1,8) ум. од. ($P = 0,003$) (-6 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем Тх/Тс та виразністю його зміни в процесі лікування статинами становив -0,74 ($P = 0,00001$).

Таким чином, вплив статинів на клітинні (моноцити, Т-хелпери, Т-супресори, Тх/Тс) фактори імунного запалення прямо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений

вихідний рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект однакової дози статинів ($R=0,46-0,74$; $P=0,010-0,00001$).

Висновки

1. Статини впливають на адаптивну та вроджену ланки імунітету у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

2. Вплив статинів на гуморальні (С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни 6, 8, 10) та клітинні (моноцити, Т-хелпери, Т-супресори, Т-хелпери/Т-супресори) фактори імунного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця прямо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений вихідний рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект однакової дози статинів.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med.– 2010.– Vol. 362.– P. 1563–1574. doi: 10.1056/nejmoa1001282.
2. Athyros V., Mikhailidis D., Liberopoulos E. et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study // Nephrol. Dial. Transplant.– 2007.– Vol. 22.– P. 118–127. doi: 10.1093/ndt/gfl538/

3. Fernandez-Botran R., Vetvicka V. Advanced Methods in Cellular Immunology // CRC Press, 2000.– P. 192.
4. Park B., Fikring S., Smithwick B. Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils // Lancet.– 1968.– N 2.– P. 532–534.
5. Robins S., Collins D., Wittes J. et al. VA-HIT Study Group: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial // JAMA.– 2001.– Vol. 285.– P. 1585–1591. doi: 10.1001/jama.285.12.1585.
6. Sacks F., Carey V, Fruchart J. Combination lipid therapy in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.– 2010.– Vol. 363.– P. 692–694. doi: 10.1056/NEJMc1006407.
7. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study // Diabetes Care.– 2009.– Vol. 32.– P. 493–498. doi:10.2337/dc08-1543.
8. Sharma A., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // J. Hum. Hypertens.– 2004.– Vol. 9.– P. 666–675. doi:10.1038/sj.jhh.1001676.
9. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study // Diabetes Care.– 2006.– Vol. 29.– P. 1220–1226. doi:10.2337/dc05-2465.
10. Shigematsu E. et al. Efficacy of Ezetimibe is associated with gender and baseline lipid levels in patients with type 2 DM // J. Arterioscler. Thromb.– 2012.– Vol. 19.– P. 13–16.
11. Tenkanen L., Manttari M., Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study // Circulation.– 1995.– Vol. 92.– P. 1779–1785.
12. The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 21–27.

Надійшла 21.09.2018 р.

Влияние статинов на показатели иммунного воспаления в зависимости от их исходного уровня у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

А.Н. Ломаковский

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Цель работы – определить нормализующий эффект статинов на показатели иммунного воспаления в зависимости от их исходных нарушений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 54 больных ИБС со стабильной стенокардией, у которых натощак бралась венозная кровь до и после двухмесячного лечения atorvastatinом (20 мг в сутки) ($n=22$), или lovastatinом (40 мг в сутки) ($n=12$), или simvastatinом (40 мг в сутки) ($n=20$). Определяли такие иммунологические показатели, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -6, -8, -10, высокочувствительный С-реактивный белок, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, количество клеток с CD40-рецепторами, функционально-метаболическая активность нейтрофилов и моноцитов, субпопуляции лимфоцитов.

Результаты. Прием статинов в течение 2 мес в эквивалентных дозах (atorvastatin 20 мг в сутки, lovastatin 40 мг в сутки, simvastatin 40 мг в сутки) в общей группе больных ИБС со стабильной стенокардией приводил к умеренному снижению синтеза мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8) и снижению функциональной активности моноцитов. Влияние статинов на гуморальные и клеточные факторы иммунного воспаления напрямую зависели от исходного уровня фактора ($R=0,32-0,77$; $P=0,04-0,00001$).

Выводы. Статины влияют на адаптивное и врожденное звенья иммунитета у больных стабильной ИБС. Влияние статинов на гуморальные (С-реактивный белок, ФНП- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и клеточные (моноциты, Th, Ts, Th/Ts) факторы иммунного воспаления у больных ИБС напрямую зависит от исходного уровня фактора. Чем больше изменен исходный уровень показателя относительно контроля, тем больше нормализующий эффект одинаковой дозы статинов.

Ключевые слова: статины, иммунное воспаление, исходный уровень.

Influence of statins on indicators of immune inflammation depending on their baseline level in patients with stable coronary heart disease

O.M. Lomakovsky

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the effect of statins upon parameters of immune inflammation, depending on their initial disturbances in patients with stable coronary artery disease.

Material and methods. 54 patients with stable angina pectoris were examined. Venous blood was taken before and after two months of treatment with atorvastatin (20 mg/day) (n=22) or lovastatin (40 mg/day) (n=12) or simvastatin (40 mg/day) (n=20). Immunological parameters such as TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, high-sensitivity CRP, antibodies to low-density oxidized lipoproteins, number of cells with CD40 receptors, functional-metabolic activity of neutrophils and monocytes, and subpopulations of lymphocytes were determined.

Results. Two-month statin administration in equivalent doses led to a moderate decrease in the synthesis of mononuclear cells of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-8) and decrease of functional activity of monocytes in the general group of patients with stable coronary heart disease. The influence of statins on humoral and cellular factors of immune inflammation directly depended on the initial factor level ($R=0,32-0,77$; $P=0,04-0,00001$).

Conclusions. Statins affect the adaptive and innate links of immunity in patients with stable ischemic heart disease. The effect of statins on humoral (CRP, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) and cellular (monocytes, Th, Ts, Th/Ts) factors of immune inflammation in patients with IHD directly depends on the initial level of the factor. The more the initial level of the indicator is changed relative to the control, the greater the normalizing effect of the same dose of statins.

Key words: statins, immune inflammation, baseline level.