

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ЦИТОКІНОВИЙ ТА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ У ЖІНОК З КАРДІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В МЕНОПАУЗІ

О.І.Нішкумай

Луганський державний медичний університет

Вступ

Розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) часто розглядається як виключно чоловіча проблема, та більшість жінок сприймають кардіальну патологію як лише прояви вегетативної дисфункції нервової системи. Настання менопаузи сприймається як пацієнтками, так і лікарями як фізіологічний процес, але, не звертається увага на ідентифікацію факторів ризику серцево-судинних захворювань. В Європі 55 % жінок вмирають від серцево-судинної патології (чоловіки-43%). Від ішемічної хвороби серця (ІХС) вмирають 23% жінок, від інсульта - понад 18%, інших захворювань серцево-судинної системи - 15 %. Для порівняння серед чоловіків смертність від ІХС - 21 %, від інсульта - 11% та від інших ССЗ - 11% [1,3,7].

Особливим в розвитку кардіальної патології у жінок в менопаузі є нетипова клінічна картина захворювань [5]. Якщо для чоловіків перебіг стабільної стенокардії супроводжується типовим ангінозним болем, то у жінок частіше спостерігаються задишка, втрата апетиту, нудота, блювота, біль в спині, животі з розвитком "Q-негативного" ІМ [5, 8].

Складним в діагностиці є обмеженість результатів діагностичних методів для підтвердження клінічного діагнозу. Так, проби з дозованим фізичним навантаженням у молодих жінок можуть бути хибно-позитивними, а ІХС з ураженням однієї коронарної артерії або судин малого калібру, що більш характерні для жінок, не діагностуються [12]. Навіть проведення коронарографії при наявності типового болю за грудниною та ішемії міокарда у 20% жінок не виявляє ніяких порушень. Це пов'язано з розвитком у постменопаузі на фоні естрогенного

дефіциту ендотеліальної дисфункції та порушенням процесів мікроциркуляції в серцевому м'язі заздалегідь до появи морфологічних атеросклеротичних змін судин, що є прогностичним фактором майбутніх серцево-судинних ускладнень[2].

Не дивлячись на те, що дисліпідемія з'являється у жінок вже в перименопаузі, багатьма лікарями цей факт не сприймається як патологічний, або, при виявленні його, жінка залишається без лікування, бо в неї, наприклад, не діагностовано ІХС.

Вважаючи те, що високий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) відноситься до суттєвих факторів ризику розвитку ССЗ як у жінок, так і чоловіків, зниження їх рівней є основою профілактики кардіоваскулярної патології [10, 15,16].

Все більшої уваги наділяється участі цитокинів в патогенезі розвитку кардіальної патології. Цим пояснюється клінічні прояви у хворих стенокардії високого функціонального класу, інфаркту міокарда, важкого ступеню серцевої недостатності при нормальних показниках ліпідного спектру, відсутності ознак розвитку атеросклерозу, що частіше виявляється у жінок в менопаузі. Тому інтересним було вивчення плейотропних ефектів статинів - їх впливу на показники рівня цитокинів [14, 17].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота є фрагментом теми науково-дослідної роботи Луганського державного медичного університету "Клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування остеопенічного синдрому у жінок перименопаузального періоду з серцево-судинними захворюваннями" (державний реєстраційний номер - 0106U009528).

Метою роботи було вивчення впливу статинів на цитокіновий профіль у жінок в менопаузі.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 331 жінка віком від 45 до 82 років (середній вік $63,5 \pm 5,9$ років) в постменопаузі з тривалістю в середньому $12,1 \pm 7,7$ років. В обстеження відібрано 96 пацієнток, що були розподілені на групи залежно від наявності дисліпідемії: контрольну - (31 жінка, середній вік $46,7 \pm 3,34$) в перименопаузальному віці без наявності серце-

во-судинної патології, основну (33 пацієнтки, середній вік $45,5 \pm 5,24$), у яких не визначалося дисліпідемії і вони приймали стандартну терапію для лікування ІХС (згідно діючим наказом МОЗ України) [6] без застосування статинів; зіставлення (32 особи, середній вік $55,5 \pm 3,25$), пацієнткам якої було включено до стандартної терапії препарат групи статинів Вазіліп (KRKA, Словенія) в дозі 20 мг на добу. Результати лікування оцінювали через 3 та 6 місяців. Препарат Вазіліп випускається компанією KRKA, Словенія, затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 589 від 09.11.05 р. (реєстраційне посвідчення № UA/3792/01/01).

Всім пацієнтам, крім анкетування, проводилося ехокардіоскопічне (ЕХОКС) та ультразвукове доплерівське дослідження сонних артерій за допомогою Scanner Pie Medical 350 для вивчення товщини інтими-медії (ТІМ), діаметра судин, наявності та локалізації атеросклеротичних бляшок (виявлення стадії розвитку атеросклерозу), велоергометрія для встановлення функціонального класу коронарної недостатності. Біохімічні показники ліпідного спектру: тригліцериди (ТГ), загальний холестерин (ЗХ), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ визначалися за стандартними методиками. Визначення рівнів ІЛ-6, ІЛ-8 проводили за допомогою набору реагентів "ІЛ-6-ИФА-БЕСТ", "ІЛ-8-ИФА-БЕСТ" (Росія) імуноферментним методом; ІЛ-10 - методом ELISA за допомогою набору реагентів "BIOSOURCE" (США). Основним реагентом є моноклональні антитіла до інтерлейкінів, які сорбуються на поверхні лунок розбірного полістирольного планшету. На першій стадії аналізу досліджувані контрольні зразки інкубуються з імобілізованими антитілами. Зразки інтерлейкінів пов'язуються з імобілізованими антитілами. Не пов'язаний матеріал вилучається відмивкою. Пов'язаний інтерлейкін взаємодіє при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до ІЛ людини з біотіном). Непов'язаний кон'югат вилучається відмивкою. На третій стадії пов'язаний кон'югат взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідіном з пероксидазою хріна). Після третьої відмивки кількість пов'язаного кон'югата №2 визначають кольоровою реакцією з використанням субстрата пероксидази хріна-перекису вод-

ню та хромогена-тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням стоп-реагента та вимірюють оптичну щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого фарбування пропорціональна кількості ІЛ.

Статистична обробка проводилася на персональному комп'ютері AMILO Pro за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/ prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях.

Отримані результати та їх обговорення

При порівнянні показників ліпідного спектру в групах було виявлено, що в групі зіставлення рівні ТГ, ЗХ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були вірогідно вище аналогічних показників у пацієнток контрольної і основної груп, а також були вище за встановлену норму (таблиця 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру до лікування у хворих основної групи та групи зіставлення

Групи	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЩ ммоль/л	ЛПНЩ ммоль/л	ЛПДНЩ ммоль/л
основна група (n=33)	1,27 ± 0,03	4,64 ± 0,06	1,31 ± 0,03	3,2 ± 0,02	0,63 ± 0,02
група зіставлення (n=32)	2,01 ± 0,05 * **	5,53 ± 0,08 * **	1,034 ± 0,03	4,5 ± 0,05 * **	1,15 ± 0,02 * **
контрольна (n=31)	0,96±0,04	4,35±0,09	1,26±0,05	3,08±0,26	0,33±0,07
норма	0,7-1,7	3,0-5,02	>0,9	1,68-4,53	0,26-1,04

Примітка: в табл.1-3 * - достовірна різниця між показниками груп, $p < 0,05$; ** - достовірна різниця між показниками контрольної групи, $p < 0,05$.

Вивчення цитокінового профілю в досліджуваних групах показало, що рівень ІЛ 6 був підвищеним у пацієнток всіх груп у порівнянні з нормою (згідно інструкції виробника тест-системи), що вказує на зміни в імунному стані жінок вже на початку перименопаузи (таблиця 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників цитокінового профілю до початку лікування

Групи	ІЛ 6 нг/мл	ІЛ 10 нг/мл	ІЛ 8 нг/мл
основна група (n=33)	15,09±0,09	3,06±0,05	9,69±0,04
група зіставлення (n=32)	18,27±0,03 * **	2,73±0,02	17,13±0,04 * **
контрольна (n=31)	15,84±0,67	2,84±0,31	10,03±0,4
норма	<10	0-31	<10

Але, в групі зіставлення відмічалось його достовірне підвищення у порівнянні з основною та контрольною групами. Рівень ІЛ 10 не перевищував нормальні значення ні в одній з вивчаємих груп, що вказує на відсутність відповіді протизапальних цитокінів. ІЛ8 значно підвищувався в групі зіставлення при порівнянні як з основною, так і контрольною групами.

Таким чином, при вивченні ліпідного та цитокінових профілей в групах відмічались найбільш вагомні порушення в групі зіставлення.

Проведене лікування показало, що в основній групі визначалась тенденція до підвищення рівней ТГ, ЛПНЩ через 6 місяців лікування стандартної терапії ІХС без застосування статинів (табл.3).

Таблиця 3

Показники ліпідного спектру у пацієнток основної групи після завершення лікування

Групи	ТГ	ЗХ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ
До лікування	1,27 ± 0,03	4,64 ± 0,06	1,31 ± 0,03	3,2 ± 0,02	0,63 ± 0,02
Через 3 міс	1,34 ± 0,06	4,62 ± 0,02	1,01 ± 0,05	3,1 ± 0,03	0,63 ± 0,07
Через 6 міс	1,45 ± 0,08*	4,5 ± 0,07	0,97 ± 0,02	3,4 ± 0,5*	0,65 ± 0,01

При аналізі ефективності лікування у пацієнток групи зіставлення було виявлено достовірне зниження рівней ТГ, ЗХ,

ЛПНЩ, ЛПДНЩ через 3 місяця, а через 6 місяців- також і тенденцією до підвищення ЛПВЩ (таблиця 4).

Таблиця 4

Показники ліпідного спектру у пацієнток групи зіставлення після завершення лікування

	ТГ	ЗХ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ
До лікування	2,01 ± 0,05	5,53 ± 0,08	1,03 ± 0,03	4,5 ± 0,05	1,15 ± 0,02
Через 3 міс	1,32 ± 0,05 **	4,36 ± 0,05 **	1,33 ± 0,04	3,8 ± 0,05 **	0,75 ± 0,04 **
Через 6 міс	0,98 ± 0,03 **	4,34 ± 0,07 **	1,37 ± 0,06	2,9 ± 0,01 **	0,68 ± 0,02 **

Примітка: в табл.4-6 ** - достовірна різниця показників до та після лікування. p<0,05.

Таким чином, лікування Вазіліпом в дозі 20 мг на добу достовірно корегувала виявлені порушення в ліпідному спектрі у жінок з серцево-судинними захворюваннями в постменопаузі.

Вивчаючи зміни рівней цитокінів в основній групі після лікування було виявлено, що відмічалось достовірне підвищення рівню ІЛ6 та тенденція до зниження ІЛ8 (таблиця 5).

Таблиця 5

Рівень цитокінів у крові пацієнтів основної групи після завершення лікування

Групи	ІЛ 6 нг/мл	ІЛ 10 нг/мл	ІЛ 8 нг/мл
До лікування	15,09±0,09	3,06±0,05	9,69±0,4
Через 3 міс	17,4±0,02*	2,88±0,05	8,7±0,1
Через 6 міс	17,6±0,05*	2,98±0,03	7,9±0,2

Терапія статинами в групі порівняння виявила достовірне зниження рівней ІЛ6 та ІЛ8 після 3 та 6 місяців лікування (таблиця 6).

Таким чином, додавання в стандартну схему терапії ІХС препаратів групи статинів достовірно корегує виявлені порушення ліпідного та цитокінового спектрів.

Таблиця 6

Рівень цитокінів у крові пацієнтів групи порівняння після завершення лікування

Групи	ІЛ 6 нг/мл	ІЛ 10 нг/мл	ІЛ 8 нг/мл
До лікування	18,27±0,03	2,73±0,02	17,13±0,04
Через 3 міс	16,84±0,09*	2,93±0,07	7,83±0,05*
Через 6 міс	14,23±0,02*	2,98±0,04	6,78±0,02*

Висновки

1. У жінок з серцево-судинною патологією в постменопаузі визначаються порушення ліпідного спектру з підвищенням рівней ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ. В групі пацієнок з серцево-судинною патологією в постменопаузі та нормальними показниками ліпідного спектру визначалася тенденція до підвищення рівней ТГ, ЛПНЩ через 6 місяців лікування стандартної терапії ІХС без застосування статинів.

2. У жінок відмічається підвищення рівню ІЛ6 вже в періоді перименопаузи незалежно від наявності кардіальної патології. Це є характерним для менопаузального періоду та є однією з причин активації функції остеокластів.

3. Рівень прозапального цитокіну- ІЛ-8 достовірно підвищується у жінок з дисліпідемією. Враховуючі спроможність ІЛ-8 сприяти підвищенню транспорту Ca^{2+} в клітини та індукувати вазоконстрикцію, підвищення його рівня, як і рівней ЛПНЩ та ЛПДНЩ в сироватці крові жінок менопаузального віку з кардіальною патологією, дає можливість вважати як один з механізмів розвитку ліпоматозу судин та вазоспастичної стенокардії у жінок в менопаузі.

4. Лікування статинами приводить до достовірного зниження показників рівней ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, особливо через 6 місяців. Додавання до стандартної терапії препаратів групи статинів у пацієнтів з діагностованою ІХС достовірно знижує рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8 вже через 3 місяця лікування.

5. Враховуючи позитивний вплив на стан ліпідного та цитокінового рівня у постменопаузальних жінок препаратів групи статинів, вважаємо доцільним вивчити в подальшому їх вплив на показники мінеральної щільності кісток.

Література

1. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е.Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // *Consilium Medicum*. - 2008. - Том 10, № 6. - С.4-17.
2. Залесский В.Н. Визуализация кальциноза методом спиральной компьютерно-томографической коронароангиографии / В.Н.Залесский // *Український медичний часопис*. - 2006. - № 3. - С.78-83.
3. Каменський В.В. Современные представления о менеджменте менопаузы / В.В.Каменський // *Новини медицини*. - 2005. - № 3. - С. 75-80.
4. Левитская З.И. Артериальная гипертензия у женщин в менопаузе / З.И. Левитская // *Лечащий врач*. - 2006. - № 4 - С.83-85.
5. Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда у женщины в менопаузе с начальным атеросклерозом коронарных артерий / В.П.Лупанов // *Атмосфера. Кардиология*. - 2006. - № 1. - С.19-23.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія" : Наказ МОЗ України №436 від 03.07.06 р.
7. Тактика ведения женщин с риском сердечно-сосудистых заболеваний в перименопаузе: согласованный отчет европейских кардиологов и гинекологов (2007г.) // *Ліки України*. - 2008. - № 6 - С.16-17.
8. Фуркало Н.К. Дифференциальная диагностика менопаузальной (климактерической) кардиомиопатии и ишемической болезни сердца / Н.К.Фуркало // *Український кардіологічний журнал*. - 2006. - № 2 - С.123-124.
9. Andrawes W.F. Prevention of cardiovascular events in

elderly people / W.F. Andrawes, C.Bussy, J. Belmin // *Drugs Aging*. - 2005. - Vol.22(10). - P.859-876.

10. Bagger Y. Z. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se / Y. Z. Bagger, H.B Rasmussen // *Osteoporos Int*. - 2007. - Vol. 18. - P. 505-512.

11. Gach O. Early release of neutrophil markers of activation after direct stenting in patients with unstable angina / O. Gach, C. Biemar, M. Nys // *Coron Artery Dis*. - 2005. - Vol.16(1). - P.59-65.

12. Jeanette H. A Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults / H. Jeanette, G. Magnus, L. Danielle // *Broussard Osteoporos Int*. - 2005. - Vol.16. - P. 2053-2062.

13. Omoigui S. Cholesterol synthesis is the trigger and isoprenoid dependent interleukin-6 mediated inflammation is the common causative factor and therapeutic target for atherosclerotic vascular disease and age-related disorders including osteoporosis and type 2 diabetes / S. Omoigui // *Med Hypotheses*. - 2005. - Vol. 65(3). - P.559-69.

14. Pascual D.A. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery / D.A. Pascual, J.M. Arribas, P.L. Tornel [e.a.] // *Ann Thorac Surg*. - 2006. - Vol. 81(1). - P. 78-83.

15. Pirat A. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats / A. Pirat, P.Zeyneloglu, D.Aldemir [e.a.] // *Anesth Anaig*. - 2006. - Vol. 102(1). - P.:225-32

16. Zineh I. Modulatory effects of atorvastatin on endothelial cell-derived chemokines, cytokines, and angiogenic factors / I.Zineh, X. Luo, G.J. Welder [e.a.] // *Pharmacotherapy*. - 2006. - Vol.26(3). - P. 333-40.

Резюме

Нишкумай О.І. Вплив статинів на цитокіновий та ліпідний профіль у жінок з кардіальною патологією в постменопаузі.

Було проведено обстеження 331 жінок віком від 45 до 82 років (середній вік 63,5±5,9 років) тривалістю менопаузи 12,1±7,7 років.

96 з них були розділені на 3 групи: контрольну, основну, пацієнтки якої приймали стандартну терапію для лікування ІХС; групу зіставлення, пацієнткам якої додатково призначали статин Вазіліп в дозі 20 мг на добу. Результати лікування показали, що застосування Вазіліпу приводить до достовірного зниження показників ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, особливо через 6 місяців лікування та ІЛ6, ІЛ8 вже через 3 місяці лікування.

Ключові слова: статини, дисліпідемія, цитокіни, менопауза.

Резюме

Нишкумай О.І. Влияние статинов на цитокинный и липидный профиль у женщин с кардиальной патологией в постменопаузе.

Было проведено обследование 331 женщины в возрасте от 45 до 82 лет (средний возраст 63,5±5,9 лет) с длительностью менопаузы 12,1±7,7 лет. 96 из них были разделены на 3 группы: контрольную, основную, пациентки которой принимали стандартную терапию для лечения ИБС; группу сопоставления, пациенткам которой дополнительно назначался прием препарата группы статинов Вазилип в дозе 20 мг в сутки. Результаты лечения показали, что прием Вазилипа приводит к достоверному снижению показателей ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, особенно через 6 месяцев лечения и достоверному снижению уровней ИЛ6 и ИЛ8 уже через 3 месяца лечения.

Ключевые слова: статины, дислипидемия, цитокіни, менопауза.

Summary

Nishkumay O.I. The influence of statins to lipids and cytokines in postmenopausal women in cardiovascular diseases

319 women aged from 45 to 82 (average age is 63,5 +5,9) in post menopause lasting average 12,1 +7,7 years were observed. 96 of them were subdivided into groups: control group was formed of women of perimenopause age without cardio vascular pathology (31 women). I - (33 women) taken standart therapy, II - (32 patients) were added Vasilipe 20 mg 1 time a day. The results treatment of statins showed the reliable decrease levels of Tr, Cholesterol, LDC, peculiarity after 6 month and reliable decrease levels of IL6 and IL8 after 3 month.

Key words: menopause, dislipidemia, cytokines, statins.

Рецензент: д.фарм.н., проф.В.Й.Трескач