

# Динаміка показників імунологічної реактивності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця під впливом комплексного лікування

Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх, А.С. Кость

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У більшості випадків основною причиною ішемічної хвороби серця (ІХС) є атеросклероз коронарних артерій. Запалення відіграє важливу роль у розвитку атеросклеротичного процесу, що зумовлює доцільність дослідження маркерів запалення у хворих з ІХС.

**Мета дослідження:** дослідити маркери запалення у хворих з нестабільною стенокардією та вивчити їхні зміни при лікуванні статинами у поєднанні з альфа-ліпоевою кислотою.

**Матеріали та методи.** Обстежені хворі (n=61) з нестабільною стенокардією. Залежно від лікувальної тактики хворих розподілено на дві групи. Пацієнти I групи отримували загальноприйняте лікування з розувастатином. Хворі II групи – загальноприйняте лікування включно з розувастатином у комплексі з альфа-ліпоевою кислотою. У сироватці хворих визначали вміст інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6 та С-реактивного протеїну. У контрольну групу увійшли 20 пацієнтів.

**Результати.** Аналіз результатів дослідження свідчить, що у хворих з нестабільною стенокардією до лікування виявлено достовірне підвищення показників інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну у порівнянні з контрольною групою. Після проведеного лікування встановлено достовірне зниження у сироватці крові хворих рівня інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6 та С-реактивного протеїну в обох групах. Проте більш суттєве зниження цих показників виявлено у хворих, які додатково вживали альфа-ліпоеву кислоту.

**Заключення.** У хворих з нестабільною стенокардією виявлено достовірне підвищення у сироватці крові рівня інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну. Під впливом проведеного лікування встановлено достовірне зниження зазначених показників. Розувастатин у поєднанні з альфа-ліпоевою кислотою сприяє більш суттєвішому зниженню рівня інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, інтерлейкіни, С-реактивний протеїн, статини, альфа-ліпоева кислота.

У більшості випадків причиною виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) є атеросклероз вінцевих артерій. Морфологічною основою атеросклерозу є атеросклеротична бляшка, яка перешкоджає перфузії в ураженому сегменті та призводить до ішемії міокарда [3, 21].

Для розуміння процесів, які розвиваються в атеросклеротично змінній судинній стінці важливим є вивчення маркерів запалення, оскільки запальні процеси відіграють значну роль у формуванні та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [2]. Велику увагу з маркерів запалення привертають С-реактивний протеїн (СРП), прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-17 (ІЛ-17), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) [2, 15–18].

Результатами багатьох досліджень підтверджено, що підвищений рівень СРП у крові поєднується з несприятливим коротко- і довгостроковим прогнозом ІХС, підвищеним ризиком розвитку коронарних ускладнень. Концентрація СРП у крові здорових осіб і у пацієнтів з ІХС корелює з ризиком розвитку гострого коронарного синдрому, інсульту або раптової смерті та є їхньою достовірною прогностичною ознакою. СРП є більш важливим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж такі фактори ризику, як рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів [5, 6, 8, 14, 17].

Цитокіни – група ендогенних пептидів, які продукуються макрофагами, моноцитами, лімфоцитами, ендотеліальними клітинами та фібробластами. Вони є медіаторами міжклітинної та міжсистемної взаємодії, відповідають за механізми відповіді на різноманітні стимули, запалення, розвиток атеросклеротичних уражень. До цитокінів належать: інтерлейкіни (фактори взаємодії між лейкоцитами), фактори некрозу пухлин (цитокіни з цитотоксичною активністю), інтерферони (цитокіни з противірусною активністю), хемокіни, колонієстимулюючі фактори, трансформуючі фактори росту та інші [3, 7].

ІЛ-1 $\beta$  може індукувати більшу частину місцевих і загальних проявів запальної реакції при атеросклерозі за рахунок підвищення адгезивності ендотелію судин, збільшення прокоагулянтної активності крові, сприяє активації клітин у вогнищі запалення, посилює продукцію ними інших цитокінів і простагландинів [3].

ІЛ-6 відомий як маркер запалення в коронарних атеросклеротичних бляшках, найбільш вивчений серед цитокінів як предиктор несприятливого перебігу ІХС [17, 19].

Численними дослідженнями доведено ефективність застосування статинів для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань [4]. Ефективність статинів пов'язують як з їхньою безпосередньою гіполіпідемічною дією, так і з плейотропними ефектами. Вони володіють антитромботичною, протизапальною та антиішемічною дією, стабілізують атеросклеротичну бляшку, сприяють її регресу, пригнічують проліферацію та міграцію гладком'язових клітин. Одним з найбільш вивчених плейотропних ефектів статинів є протизапальний. Статини знижують у крові рівень прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, білка CD40L, СРП [3, 6, 9].

Сьогодні з метою профілактики та лікування атеросклерозу використовують альфа-ліпоеву кислоту при артеріальній гіпертензії та дисфункції ендотелію [20, 22].

Альфа-ліпоева кислота є коферментом, який бере участь в окисному декарбоксілюванні пірвіноградної кислоти та альфа-кетокислот, відіграє важливу роль у процесі утворення енергії в організмі, регулює ліпідний, вуглеводний, білковий обмін, володіє ліпотропним ефектом, покращує функцію печінки, має протизапальну та антиоксидантну дію, попереджує розвиток атеросклерозу, що має важливе зна-

Показники маркерів запалення у хворих з нестабільною стенокардією та контрольною групою (M±m)

Показник	I група (загальноприйняте лікування)	II група (загальноприйняте лікування поєднане з альфа-ліпоєвою кислотою)	Контрольна група
ІЛ-1β, пг/мл	5,75±0,20*	6,08±0,20*	3,2±0,19
ІЛ-6, пг/мл	7,88±0,41*	8,06±0,53*	4,04±0,37
СРП, мг/л	9,78±0,72*	9,84±0,79*	3,92±0,35

Примітка: \* – достовірність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи (p<0,01).

Зміни показників маркерів запалення у хворих з нестабільною стенокардією після лікування, M±m

Показник	I група до лікування	I група після лікування	II група до лікування	II група після лікування
ІЛ-1β, пг/мл	5,75±0,20	4,67±0,15*	6,08±0,20	4,52±0,16*
ІЛ-6, пг/мл	7,88±0,41	5,90±0,40*	8,06±0,53	5,56±0,42*
СРП, мг/л	9,78±0,72	7,03±0,47*	9,84±0,79	6,38±0,52*

Примітка: \* – достовірність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи (p<0,01).

чення для хворих з ІХС [1, 10, 11]. У рандомізованому дослідженні ISLAND у пацієнтів, які вживали альфа-ліпоєву кислоту у дозі 300 мг на добу протягом 4 тиж, відзначено достовірне зниження рівня ІЛ-6, виявленого в атеросклеротичній бляшці, на 15% від вихідного рівня [12].

У дослідженні, проведеному Ху J. та співавторами [13] виявлено зниження рівнів інтерлейкіну-6, СРБ, тригліцеридів, загального холестерину та підвищення холестерину ліпопротеїнів високої щільності у щурів, які були на гіпохолестериновій дієті під час застосування альфа-ліпоєвої кислоти.

У зв'язку з цим виникає науковий і практичний інтерес вивчення характеру змін маркерів запалення у хворих з нестабільною стенокардією під впливом лікування розувастином у поєднанні з альфа-ліпоєвою кислотою, які недостатньо висвітлені в науковій літературі.

**Мета дослідження:** дослідити маркери запалення у хворих з нестабільною стенокардією та динаміку їхніх змін при лікуванні статинами у поєднанні з альфа-ліпоєвою кислотою.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 61 хворого (чоловіків – 21, жінок – 40) на нестабільну стенокардію, що перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Середній вік пацієнтів становив 68,3±1,9 року. У дослідження включали хворих з нестабільною стенокардією. У ньому не брали участь хворі з важкою серцевою, нирковою, печінковою недостатністю, алкоголізмом, наркоманією, онкологічними захворюваннями.

Хворих розподілено на дві групи залежно від лікувальної тактики.

- пацієнти I групи (n=33) отримували загальноприйняте лікування з розувастином в дозі 10 мг один раз на добу;
- хворі II групи (n=28) – крім загальноприйнятого лікування з розувастином вживали додатково альфа-ліпоєву кислоту (перші 10 днів – інфузійна терапія, з переходом на пероральне застосування альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг наступні 20 днів).

До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Лікування хворих здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року, Наказом МОЗ України № 164 від 03.03.2016 року.

Хворим проводили загальноклінічні обстеження, визначали рівень цитокінів, СРП. Рівень інтерлейкінів визначали методом імуноферментного аналізу – ІЛ-1β, ІЛ-6 за допомо-

гою тест-систем «Вектор БЕСТ» (м. Новосибірськ, Росія), згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів. Кількісне визначення С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові здійснювали імунотурбідиметричним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus. Обстеження хворих проводили до та після лікування.

Статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel та Statistica 6.0 методом статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента, дані відображені як M±m, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка середнього, різницю між групами вважали достовірною при значеннях p<0,05. Проведено кореляційний аналіз.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу отриманих результатів встановлено, що у хворих на нестабільну стенокардію до лікування виявлено підвищення показників маркерів запалення (табл. 1).

Рівень цитокіну ранньої гострофазової реакції ІЛ-1β у сироватці хворих на нестабільну стенокардію достовірно перевищує рівень контрольної групи, у хворих I групи – в 1,79 разу, у пацієнтів II групи – в 1,9 разу. У I групі хворих рівень ІЛ-6 як показника пізньої гострофазової реакції в сироватці крові достовірно перевищує рівні контрольної групи в 1,95 разу, а в II групі – в 2 рази. Підвищення рівнів цитокінів можна розглядати як фактор, що свідчить про важкість захворювання.

СРП, який синтезується під впливом інтерлейкінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-1β, онкостатину М, тромбоцитарного фактору росту [3], у хворих I та II груп у сироватці крові достовірно перевищував рівень контрольної групи у 2,5 разу.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та СРП у сироватці крові у I та II групах (r=0,39 та r=0,44 відповідно) (p<0,01).

Отримані результати свідчать про достовірне підвищення прозапальних цитокінів: ІЛ-1β, ІЛ-6 та СРП у сироватці крові у хворих на нестабільну стенокардію у порівнянні з контрольною групою. Наші результати зіставні з дослідженнями інших авторів [3, 6] та свідчать про активацію локального і розвиток системного запального процесу у хворих з нестабільною стенокардією.

Після проведеного лікування хворі відзначали покращення загального стану, що проявлялося зменшенням скарг з боку серцево-судинної системи, зменшенням кількості ангінозних нападів. Під час вживання розувастатину та аль-

фа-ліпоєвої кислоти переносимість лікарських засобів хворими була задовільною. Клінічні прояви супроводжувалися позитивними змінами маркерів запалення.

Відзначено зниження прозапальних цитокінів і СРП (табл. 2). Рівень ІЛ-1β достовірно зменшився у сироватці крові хворих І групи на 18,8%, ІІ групи – на 25,7%. У І та ІІ групах хворих виявлено достовірне зниження ІЛ-6 на 25,1% і 31% відповідно. Рівень СРП у сироватці хворих на нестабільну стенокардію знизився у І групи на 28,1%, у ІІ – на 35,2%. Отримані результати свідчать про протизапальну дію статинів [3, 6].

У даному дослідженні у групі хворих, які отримували розувастатин у поєднанні з альфа-ліпоєвою кислотою, виявле-

но суттєвіше зниження рівнів цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6 та СРП порівняно з групою хворих, які вживали лише розувастатин.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих з нестабільною стенокардією виявлено достовірне підвищення у сироватці крові рівнів інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-6, СРП.

2. Застосування статинів і альфа-ліпоєвої кислоти призводить до достовірного зниження рівня цитокінів і СРП.

3. У групі хворих, які додатково вживали альфа-ліпоєву кислоту виявлено більш суттєвіше зниження рівня інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-6, СРП.

## Динамика показателей иммунологической реактивности у больных ишемической болезнью сердца под действием комплексного лечения

*Е.Ф. Заремба, О.В. Смалюх, А.С. Кость*

В большинстве случаев основной причиной ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклероз коронарных артерий. Воспаление играет важную роль в развитии атеросклеротического процесса, обуславливает целесообразность исследования маркеров воспаления у больных с ИБС.

**Цель исследования:** изучение маркеров воспаления у больных с нестабильной стенокардией и изучение их изменений при лечении статинами с альфа-липоевой кислотой.

**Материалы и методы.** Обследован 61 больной с нестабильной стенокардией. В зависимости от лечебной тактики пациенты были распределены на две группы. Больные I группы принимали общепринятое лечение с розувастатином, пациенты II группы дополнительно использовали альфа-липоевую кислоту. В сыворотке больных определяли содержание интерлейкина-1β, интерлейкина-6, С-реактивного белка. В контрольную группу вошли 20 пациентов.

**Результаты.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у больных с нестабильной стенокардией до лечения выявлено достоверное повышение показателей интерлейкина-1β, интерлейкина-6, С-реактивного белка по сравнению с контрольной группой. После лечения выявлено достоверное снижение в сыворотке крови больных уровней интерлейкина-1β, интерлейкина-6 в исследуемых группах. Вместе с тем, более существенное снижение этих показателей выявлено у пациентов, которые принимали дополнительно альфа-липоевую кислоту.

**Заключение.** У больных с нестабильной стенокардией выявлено достоверное повышение в сыворотке крови уровня интерлейкина-1β, интерлейкина-6, С-реактивного белка. Под влиянием проведенного лечения установлено достоверное снижение указанных показателей. Розувастатин в сочетании с альфа-липоевой кислотой приводит к более существенному снижению уровня интерлейкина-1β, интерлейкина-6, С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, цитокины, С-реактивный белок, статины, альфа-липоєва кислота.

## The evolution of the immune reactivity in patients with coronary artery disease under the influence of complex treatment

*E.H. Zaremba, O.V. Smalyukh, A.S. Kost*

In most cases, the main cause of coronary heart disease is atherosclerosis of the coronary arteries. Inflammation has an important role in the development of atherosclerotic process causes feasibility study of inflammatory markers in patients with coronary heart disease.

**The objective:** study of inflammatory markers in patients with unstable angina and study their changes during treatment with statins and alpha lipoic acid.

**Patients and methods.** The study involved 61 patients with unstable angina. Depending on the therapeutic management, patients divided into two groups, the first group received conventional treatment with rosuvastatin, and the second group took the conventional treatment including rosuvastatin in combination with alpha-lipoic acid. Serum of patients were tested for interleukin-1β, interleukin 6 and C-reactive protein.

**Results.** Before treatment, patients with unstable angina revealed a significant increase in levels of cytokines and CRP compared to controls. After treatment was found a significant decrease in levels of interleukin-1β, interleukin-6 and C-reactive protein in the serum of patients of both groups. However, more substantial reduction in these parameters was found in patients who additionally received alpha lipoic acid.

**Conclusions.** In patients with unstable angina revealed a significant increase in serum levels of interleukin-1β, interleukin-6, C-reactive protein. As a result of the treatment found a significant decrease in these parameters. Rosuvastatin combined with alpha-lipoic acid results in a more significant reduction in interleukin-1β, interleukin-6, C-reactive protein.

**Key words:** unstable angina, cytokines, C-reactive protein, statins, alpha lipoic acid.

## Сведения об авторах

**Заремба Евгения Фоминична** – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Смалюх Ольга Васильевна** – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. *E-mail: olha.sm.x@gmail.com*

**Кость Андрей Степанович** – Кафедра лабораторной диагностики ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беловол А.Н. Альфа-липоєва кислота: от фармакологических свойств к клиническому применению / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Ліки України. – 2015. – № 7. – С. 4–10.
- Королева О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, О.Д. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8/9. – С. 30–36.
- Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 34–37.
- Мищенко Л.А. Эффективность розувастатину (Клівас) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини» / Л.А. Мищенко // Український медичний часопис. – 2016. – № 3 (113). – С. 98–100.
- Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 1 (87). – С. 71–73.
- Пархоменко А.Н. Применение статинов у больных высокого риска: путь

- от ожидания к клинической практике / О.М. Пархоменко // Украинский медицинский часопис. – 2010. – № 5 (79). – С. 67–71.
7. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16–22.
8. Талаева Т.В. Значимость и механизмы действия воспаления как независимого фактора атерогенеза / Т.В. Талаева, А.С. Гавриш, В.В. Братусь // Украинський кардіологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 49–69.
9. Хімюн Л.В. Переваги та перспективи широкого використання статинів у загальнолікарській практиці / Л.В. Хімюн // Мистецтво лікування. – 2011. – № 2. – С. 38–46.
10. Шульпекова Ю.О. Применение тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии / Ю.О. Шульпекова, В.Т. Ивашкин // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15. – С. 630.
11. Gomes M.B. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic disease / M.B. Gomes, C.A. Negrato // Diabetology and Metabolic Syndrome. 2014. – Vol. 6. – P. 80.
12. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study / S. Sola, M.Q. Mir [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111 (3). – P. 343–348.
13. Flaxseed oil and  $\alpha$ -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet / J. Xu, W. Yang [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2012. – Vol. 11. – P. 148.
14. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective / R. Kones // Drug Des Devel Ther. – 2010. – Vol. 4. – P. 383–413.
15. Morton A.C. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study / A.C. Morton, A.M. Rothman // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36 (6). – P. 377–384.
16. Lipid profile and cytokines interactions during successful aging / I. Pantsulaia, M. Iobadze [et al.] // Georgian Med News. – 2015. – Vol. 243. – P. 46–51.
17. Paoletti R. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy / R. Paoletti, A.M. Gotto, D.P. Hajjar // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (Suppl III). – P. 20–26.
18. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort / K.W. Lee, J.S. Hill [et al.] // CMAJ. – 2006. – Vol. 174 (4). – P. 461–466.
19. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman, A. Stabholz [et al.] // Isr Med Assoc J. – 2008. – Vol. 10 (7). – P. 494–498.
20. Vasdev S. Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats / S. Vasdev, C.A. Ford [et al.] // Journal of Hypertension. – 2000. – Vol. 18 (5). – P. 567–573.
21. Waller B.F. Nonatherosclerotic coronary heart disease // The Heart / S.W. Hurst, ed. – New York : McGraw-Hill, 1994. – P. 1239–1261.
22. Wray D.W. Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly after antioxidant consumption / D.W. Wray, S.K. Nishiyama, R.A. Harris // Hypertension. – 2012. – Vol. 59 (4). – P. 818–824.

Статья поступила в редакцию 08.06.17