

Н.Г. Филиппенко, Г.С. Маль, О.В. Полякова, М.А. Алыменко
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СТАТИНАМИ И
БИГУАНИДАМИ У БОЛЬНЫХ ИБС С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К
ГЛЮКОЗЕ

*Каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Курского государственного
медицинского университета*

Представлен анализ влияния статинов и бигуанидов на цитокиновый профиль больных ишемической болезнью сердца с нарушенной толерантностью к глюкозе. Проанализирована роль провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в генезе ишемической болезни сердца. Обоснована необходимость выявления групп риска больных ишемической болезнью сердца с нарушенной толерантностью к глюкозе с учетом определения различных сдвигов в цитокиновом статусе. В работе подробно анализируются изменения цитокинов при монотерапии вазилипом и сиофором, а также объяснены эффекты воздействия данных препаратов на определенные цитокины. Показана возможность одновременной коррекции спектра липопротеидов и цитокинового статуса у больных ишемической болезнью сердца с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Актуальность. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы ИБС занимает одно из ведущих мест, а сочетание ее с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) ухудшает прогноз в несколько раз.

В крупных эпидемиологических исследованиях была обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией холестерина в крови и уровнем смертности от ИБС. Однако, несмотря на доказанную роль гиперлипидемии (ГЛП) в патогенезе атеросклероза, продолжают изучаться и другие механизмы развития, прогрессирования и осложнений атеросклероза. Важным и доказанным элементом патогенеза как самого атеросклероза, так и проявлений ИБС являются изменения системы иммунитета.

В настоящее время все большее признание исследователей завоевывает воспалительная теория атеросклероза. Полагают, что наличие воспалительных изменений в атеросклеротической бляшке делает ее уязвимее и повышает риск разрыва. В связи с этим важную роль занимает изучение продукции основных медиаторов воспаления – цитокинов. Цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, поддерживают системное воспаление в атеросклеротической бляшке и прогрессирование заболевания. Выделяют целый ряд провоспалительных цитокинов, которые могут существенно влиять на клеточные функции: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β); фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), а так же противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 (ИЛ-4).

Все названные выше цитокины являются элементами сложной регуляторной системы, обеспечивающей паракринные, а в ряде случаев аутокринные взаимодействия между клеточными участниками атерогенеза. Эти взаимосвязи приводят к индукции миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, которые являются начальным субстратом атеросклеротической бляшки. Именно с миграции в интиму сосуда еще в детском возрасте начинается этап хронического процесса, ведущего к различным сердечно-сосудистым осложнениям в уже в зрелом возрасте. Активация системы цитокинов при атеросклерозе является маркером прогрессирования ССЗ с вовлечением в патогенез все новых и новых составляющих, включая сердечно-сосудистую и иммунную системы, что требует особой фармакотерапевтической тактики в ведении этих больных.

Так как, связь между уровнями маркеров воспаления (прежде всего ИЛ-1 β , ФНО α) с возникновением осложнений ИБС, реальна, естественно и предположение, что уменьшение выраженности воспаления, отождествляемое со снижением уровней его маркеров, может сопровождаться снижением вероятности развития осложнений ИБС. Пока только накапливаются факты, свидетельствующие о возможности с помощью

различных вмешательств снизить уровни маркеров воспаления. Учитывая современное состояние вопроса о воспалительной теории атеросклероза, при коррекции ГЛП целесообразно оценивать динамику цитокинового профиля в процессе лечения, что делает необходимым изучение противовоспалительного эффекта статинов и бигуанидов у больных ИБС с НТГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности коррекции цитокинового профиля статинами и бигуанидами у больных ИБС с НТГ.

Материал и методы исследования. Нами было обследовано 90 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет ($52,2 \pm 6,8$) с ИБС, первичной ГЛП и НТГ. ГЛП устанавливали по наличию ксантоматоза, клинических проявлений атеросклероза, лабораторных данных и данных семейного анамнеза после исключения заболеваний, обуславливающих вторичные нарушения. Диагноз ИБС, стенокардия напряжения определяли по клинической картине и с помощью велоэргометрических-тестов. Выбор группы мужчин обусловлен данными о более высокой смертности от ИБС по сравнению с женщинами. Подробные данные о клинических критериях включения в группы исследования продемонстрированы в таблице 1.

Критериями исключения являлись: наличие порока сердца, недостаточность кровообращения выше ПА стадии, инфаркт миокарда сроком до 3 месяцев, нестабильная стенокардия напряжения, мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II – III степени, нарушение мозгового кровообращения, сопутствующая патология, требующая постоянной медикаментозной терапии, хронические неспецифические заболевания легких, алкоголизм, ожирение и другие заболевания обмена (сахарный диабет, подагра, заболевания щитовидной железы), заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, требующих специального лечения или использования препаратов, способных повлиять на метаболизм липидов.

Программа обследования включала: стандартный опрос по опроснику ROSE, исследование антропометрических данных (рост, масса тела), регистрация электрокардиограммы (в покое, в 12 стандартных отведениях).

Таблица 1

Критерии включения.

1.	Мужчины
2.	Возраст от 49 до 59 лет
3.	ИБС: стабильная стенокардия напряжения I и II Ф К
4.	Уровень общего холестерина выше 5,0 ммоль/л
5.	Уровень триглицеридов выше 1,7 ммоль/л
6.	Уровень липопротеидов низкой плотности выше 3,0 ммоль/л
7.	Глюкоза в плазме венозной крови натощак не более 7,8 ммоль/л, а через 2 часа менее 11,1 ммоль/л

Производился анализ биохимического статуса больных. Кровь для исследования брали из локтевой вены, утром, натощак, не ранее чем через 12 – 14 часов после приема пищи. Сыворотку крови немедленно, отделяли центрифугированием (3000 об/мин.) при 400С в течение 20 минут. Сыворотку хранили при -200С не более 7 дней. Наряду с исследованием липопротеидного спектра сыворотки крови анализировалось содержание глюкозы и цитокиновый статус. Определение глюкозы в крови проводили глюкозооксидазным методом (ООО «Фармацевтика и клиническая диагностика, Россия»). Критериями НТГ считали: наличие глюкозы натощак в венозной цельной крови < 6,7 ммоль/л; в капиллярной цельной крови < 6,7 ммоль/л; в плазме венозной крови < 7,8 ммоль/л; через 2 часа после нагрузки – в венозной цельной крови 6,7 – 9,9 ммоль/л; в капиллярной цельной крови – 7,8 – 11,0 ммоль/л; в плазме венозной крови – 7,8 – 11,0 ммоль/л по данным Всемирной Организации Здравоохранения от 1985 года в модификации

Международного диабетического фонда 2005 года. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови. Концентрацию цитокинов в сыворотке периферической крови определяли иммуноферментным методом на наборах фирмы «Протеиновый контур» (СПб, Россия) – для ФНО α , IL-1 β , IL-4 в строгом соответствии с прилагаемыми инструкциями, с последующей спектрофотометрической оценкой и расчетом концентрации с помощью программы «Statgraphics». Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA v6.0. Количественные показатели оценивали с помощью t-критерия (критерий Стьюдента) для независимых и зависимых переменных. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. При распределении переменных, отличных от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Протокол исследования: в течение первых 6 недель наблюдения отменялись все виды медикаментозной терапии кроме сублингвального приема нитроглицерина, и проводилась только гиполипидемическая диетотерапия с ограничением продуктов способствующих повышению содержания ХС и ТГ. В последующие 2 недели в группах вмешательства проводился плацебо-тест. Монотерапия начиналась с 9 недели наблюдения в суточной дозе вазилипа 10 мг, который относится ко II поколению статинов (KRKA, Словения), сиофора в дозе 500 мг, который относится к III поколению бигуанидов (Берлин-Хеми, Германия) и продолжалась в течение 8 недель. Через 4 – 8 недель после отмены фармакотерапии осуществлялся контроль за клиническим и биологическим статусом пациентов. В контрольные сроки всем больным определяли концентрации цитокинов в сыворотке крови (непосредственно до начала фармакотерапии – III точка и по ее окончанию – V точка), а также полное клиническое обследование.

Полученные результаты и их обсуждение. В группе больных ИБС с НТГ где имела место длительная фармакотерапия вазилипом в дозе 10 мг/сут произошло снижение уровней исследуемых цитокинов (рис.1)

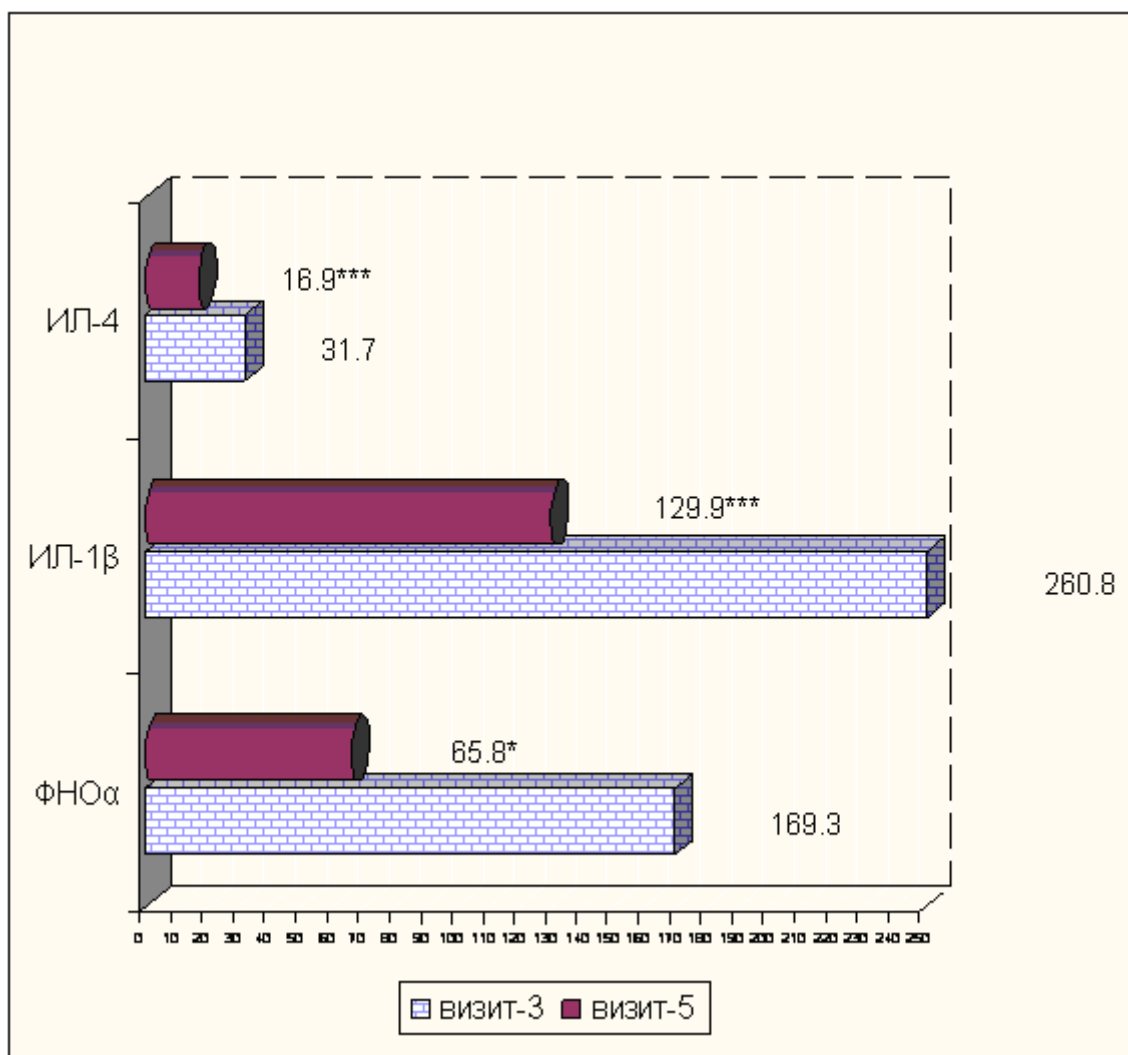


Рис.1. Динамика показателей цитокинового профиля у больных ИБС с НТГ в процессе терапии вазилипом. В большей степени изменился, а именно уменьшился уровень ИЛ-1β. Содержание остальных цитокинов (ФНОα, ИЛ-4) также подверглось умеренным изменениям (по сравнению с изменением уровня ИЛ-1β, а также по сравнению с теми же цитокинами в группах контроля).

Эффект снижения цитокинов бесспорно принадлежит к плеiotропному действию статинов, который реализуется по средствам влияния на все источники маркеров, включая не только воспаление в бляшке и синтез в печени, но и локальное образование в очагах «тлеющей» инфекции и даже жировой ткани. Общеизвестно, что основным медиатором воспаления при атерогенезе является ИЛ-1β. Уменьшение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 связано также с его избыточной выработкой с целью замедления протекающего местно в сосудистой стенке воспаления. При фармакотерапии вазилипом происходит снижение как провоспалительных цитокинов, так и противовоспалительных цитокинов.

Изменения же в цитокиновом профиле при длительной фармакотерапии сиофором в дозе 500 мг/сут (рис. 2) характеризовались большими изменениями уровня ФНОα. В содержаниях других исследуемых нами цитокинов также произошли позитивные сдвиги, но в меньшей степени (по сравнению с ФНОα, а также по сравнению с теми же цитокинами в группах контроля).

Эффект влияния сиофора в большей степени на ФНОα реализуется через влияние на жировой обмен, в которой активно секретируется лептин участвующий в регуляции энергетического баланса и регуляции функций иммунной системы.

ФНО α , как выше было упомянуто, экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая кроме макрофагов, эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение ФНО α из клеток жировой ткани такое же, как и его высвобождение из моноцитов или макрофагов, а, действуя на адипоциты, сиюфор оказывает влияние и на ФНО α . Изменения уровней искомым цитокинов продемонстрированы в рис 2.

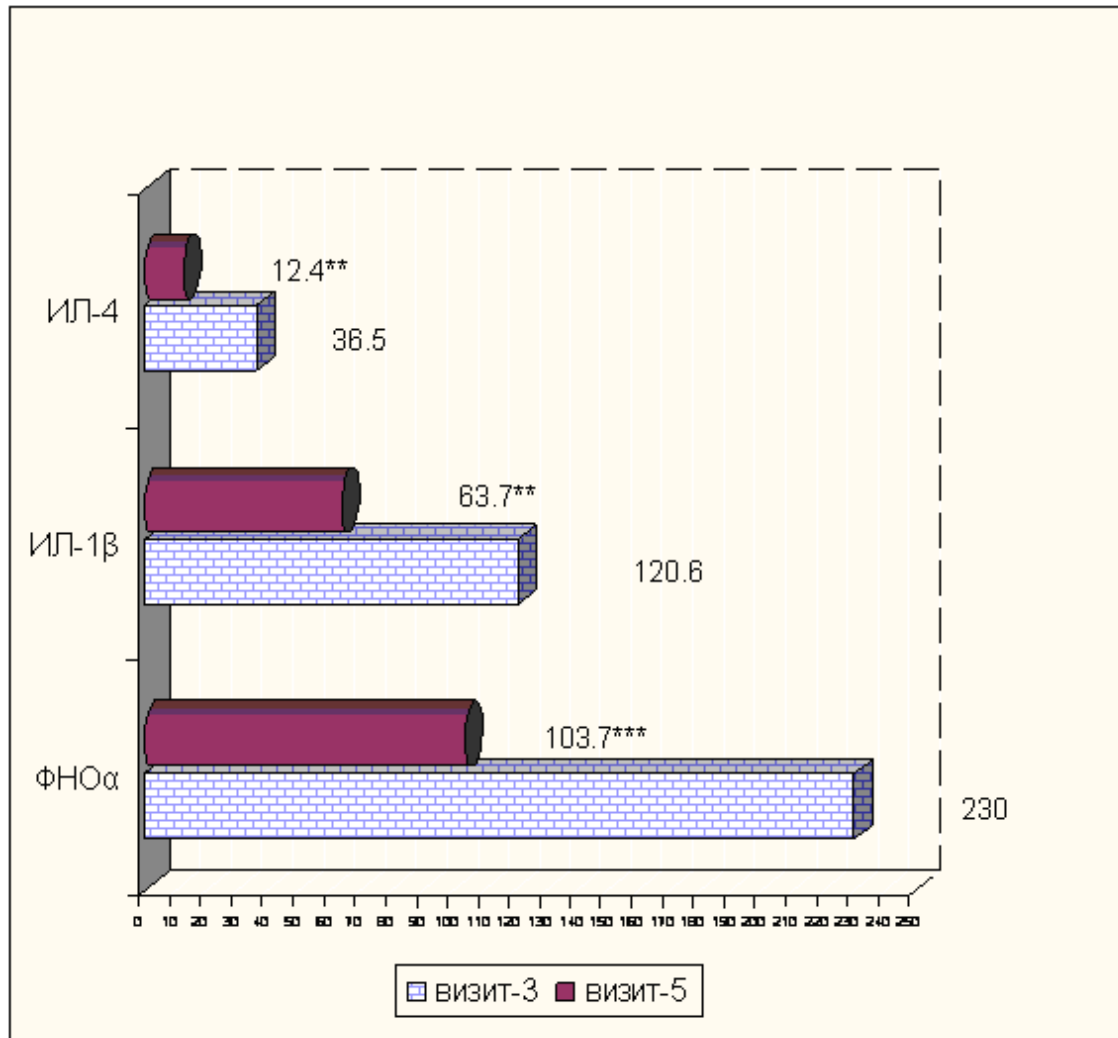


Рис.2. Динамика показателей цитокинового профиля у больных ИБС с НТГ в процессе терапии сиюфором. Выводы. Терапия больных ИБС с ГЛП и НТГ при коррекции вазелипом в дозе 10 мг/сут сопровождалась статистически значимыми изменениями показателей цитокинового профиля: значительным снижением уровня ИЛ-1 β на 54,9%. Применение сиюфора в дозе 500 мг/сут у больных ИБС с НТГ приводило к позитивным сдвигам по отношению к ФНО α , характеризующиеся его снижением до 50%.

Своевременное выявление изменений в цитокиновом профиле и их адекватная коррекция у больных ИБС с НТГ позволяет оптимизировать фармакотерапию ГЛП.

Литература.

1. Ардаматский, Н. А. Атеросклероз: настоящее и будущее / Н.А. Ардаматский, Ю.В. Абакумова. - М.: Медицина, 2000. – С. 34.
2. Аронов, Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. - М.: Триада Х, 2000. – С. 412.
3. Аронов, Д. М. Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 71, №8. – С. 5.

4. Арутюнов, Г. П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? / Г.П. Арутюнов // Сердце. Журн. для практикующих врачей. – 2004. – Т. 3. №1. - С. 36.
5. Боровиков, В.П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М., 1997. - 583 с.
6. Демидова, И. Метформин (Сиофор): механизм действия и клиническое применение / И. Демидова, Н. Игнатова, И. Рейдис // Клинич. эндокринология. - 2000. - №1. – С. 3.
7. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2003. – Т. 2, №3. - С. 20.
8. Драпкина, О. М. Роль статинов в лечении атеросклероза / О.М. Драпкина, А.В. Клименков, В.Т. Ивашкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 93.
9. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина -1. Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина -1 / Е. А. Варюшина, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев и др. // Иммунология. - 2000. - №4. – С. 45.
10. Калинин, М. Н. Метаболические предпосылки внезапной смерти от ишемической болезни сердца / М.Н. Калинин // Пат физиология и эксперим. терапия. - 2000. - Вып. 3. - С. 43
11. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Реафарм, 2003. – С. 156.

Abstract

N.G. Thilippenko, G.S. Mal, O.V. Polyakova, M.A. Alymenko
THE POSSIBILITIES TO CORRECTION CYTOKINE'S PROFILE OF STATINS AND
BIGUANIDES BESIDE SICK ISCHEMIC HEART DISEASE WITH BROKEN
TOLERANCE TO GLUCOSE

Department of clinical pharmacology and pharmacotherapy Kursk state medical university

In article is presented analysis of the influence statins and biguanides on cytokine,s profile sick patients with ischemic heart disease and broken tolerance to glucose. The analysed role inflammatory and antiinflammatory markers in genesis of ischemic heart disease. The motivated strategy of the early revealing the groups of the risk sick patients with ischemic heart disease and broken tolerance to glucose on the grounds of determinations different shift in cytokine,s status. Change of cytokines are in detail analysed in work at monotherapy of vasilip and siofor, as well as explained effects of the influence data preparation on determined cytokines. It is shown possibility to simultaneous correcting the spectrum of lipoproteins and cytokine's of the status beside sick patients with ischemic heart disease with broken tolerance to glucose.