

**ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО
ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Т.І. Циганкова

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Установлено підвищення провоспалительних цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНП-α) и С-реактивного белка у больных хроническим обструктивным заболеванием легких II и III стадий. Назначение симвастатина в дополнение к базисному лечению больных хроническим обструктивным заболеванием легких способствовало усилению противовоспалительной эффективности лечения путем более выраженного снижения уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка. Это позволяет рекомендовать статины для более полной ликвидации воспаления и замедления прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: системное воспаление, маркеры, хроническое обструктивное заболевание легких, симвастатин.

Встановлено підвищення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α) та С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II і III стадій. Призначення симвастатину на додаток до базисного лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень сприяло посиленню протизапальної ефективності лікування шляхом більш вираженого зниження рівнів прозапальних цитокінів та С-реактивного білка. Це дозволяє рекомендувати статини для більш повної ліквідації запалення та сповільнення прогресування захворювання.

Ключові слова: системне запалення, маркери, хронічне обструктивне захворювання легень, симвастатин.

ВСТУП

Запальний процес відіграє провідну роль у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), причому запалення охоплює всі легеневі структури і неухильно прогресує та є причиною всіх функціональних і морфологічних проявів захворювання [1, 2, 3]. Перспективи успішного контролю за перебігом ХОЗЛ безпосередньо пов'язані з вирішенням проблеми ліквідації хронічного запалення. Застосування інгаляційних глюкокортикоїдів (ІГКС), які мають виражений протизапальний ефект і на локальному, і на системному рівнях, не забезпечує повної ліквідації запального процесу [3, 4]. Пошуки препаратів з іншими протизапальними механізмами дозволили ряду авторів висунути передбачення про позитивний вплив статинів, зважаючи не лише на ліпідознижувальні, а й на протизапальні, імуномодуючі, антипроліферативні, антитромбогенні та антипротеолітичні ефекти, на захворювання, що супроводжуються неконтрольованою імунною відповіддю, у тому числі на ХОЗЛ [5, 6]. У низці великих досліджень, проведених відповідно до принципів доказової медицини, продемонстровано протизапальну активність статинів у хворих на серцево-судинні захворювання [6,7]. Згідно з даними великомасштабних досліджень призначення статинів у середніх дозах сприяло статистично значущому зменшенню летальності від ХОЗЛ [8,9,10], сповільненню прогресування легеневої недостатності [11], зменшенню частоти загострень [12], гальмуванню розвитку індукованої сигаретним димом емфіземи [13]. Найбільш логічним обґрунтуванням ефектів статинів у хворих на ХОЗЛ є їх вплив на системне запалення, оскільки вони знижують рівень СРБ – маркера летальності від серцево-судинних

захворювань і ХОЗЛ [14, 15], це підтверджує їх унікальний механізм дії стосовно запальних процесів в органах дихання, що відрізняється від дії іГКС.

Тому є актуальним вивчення протизапальної ефективності симвастатину у хворих на ХОЗЛ у фазу загострення та при стабільному перебігу на фоні базисного лікування.

МЕТА

Метою нашого дослідження було вивчення можливостей протизапального лікування хворих на ХОЗЛ II стадії шляхом застосування статинів, а також його посилення у хворих на ХОЗЛ із III стадією захворювання, які отримують іГКС, при загостренні та при стабільному перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти були поділені на дві групи: I групу склали 43 хворих на ХОЗЛ II стадії, II - 44 хворих на ХОЗЛ III стадії. Залежно від методів лікування пацієнти I групи поділені на I а підгрупу - 20 хворих, які отримували базисне лікування (селективні антихолінергічні препарати, інгаляційні β_2 -агоністи, мукорегуляторні, за наявності показань - антибіотики), та I б підгрупу - 23 хворих, які на доповнення отримували симвастатин по 20 мг на добу. Пацієнти II групи поділені на II а підгрупу - 21 хворий, які отримували базисне лікування, включаючи іГКС, та II б підгрупу - 23 хворих, лікування яких доповнювалося симвастатином по 20 мг на добу.

Визначення вмісту цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) у сироватці крові проводили з використанням наборів ТЗОВ «Протеїновий контур» (Росія), СРБ - за допомогою наборів реагентів Biomerica (США) (чутливість 0,1 мг/л) методом імуноферментного аналізу згідно з методиками виробників. Дослідження рівнів маркерів системного запалення при ХОЗЛ проводилося через 14 днів після госпіталізування пацієнта та через 3 місяці від початку лікування. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з методом варіаційної статистики з використанням критеріїв Стьюдента та коефіцієнта кореляції за допомогою програми Microsoft Office 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що гальмування прогресування ХОЗЛ повною мірою залежить від можливостей лікування хронічного запалення як основної ланки у патогенезі захворювання [3,11,12]. Нами проведено вивчення впливу симвастатину на рівень маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ II стадії, результати якого наведено у табл. 1.

СРБ є не лише маркером запалення, а чинником, що стимулює експресію фактора каппа- β , прозапальних цитокінів і хемокінів, активує проліферацію гладеньком'язових клітин судин, регулює функцію імунокомпетентних клітин [15,16]. Аналіз його вмісту показав, що у хворих I а та I б підгруп рівень СРБ до початку лікування був підвищеним порівняно із контролем ($p < 0,05$). У процесі лікування через 2 тижні спостерігалось вірогідне зниження вмісту СРБ порівняно із вихідним рівнем ($p < 0,05$) у хворих обох груп. Через 3 місяці його рівень наближався до показника контролю у хворих I б підгрупи та був нижчим за такий у хворих I а підгрупи ($p < 0,05$). Отримані дані співзвучні із даними літератури про те, що статини мають протизапальні властивості, однією із яких є здатність знижувати вміст СРБ - прогностичного чинника у хворих із кардіальною патологією та із ХОЗЛ [6,7].

Таблиця 1 - Вміст маркерів запалення у крові хворих I групи на фоні лікування

Показник	Контроль, n=21	До лікування, n=23	Через 14 днів, n=20	Через 3 місяці, n=18
СРБ, мг/л	4,8±0,38	<u>7,3±0,12*</u> 7,4±0,09*	<u>6,2±0,42***</u> 5,7±0,05***	<u>5,9±0,46***</u> 4,9±0,05***
ІЛ-6, пг/мл	45,2±4,92	<u>124,6±25,7*</u> 126,8±15,7*	<u>65,2±12,5***</u> 52,3±4,16***	<u>56,2±7,03***</u> 42,6±3,28***
ІЛ-8, пг/мл	23,5±5,41	<u>36,3±7,14*</u> 37,2±4,25*	<u>32,8±5,08</u> 27,5±3,07	<u>28,6±3,16***</u> 26,8±2,93***
ФНП-а, пг/мл	24,9±3,25	<u>37,4±5,19*</u> 38,3±4,59*	<u>30,1±4,08</u> 28,4±2,94	<u>29,4±3,09</u> 25,8±3,89***
<p><i>Примітки:</i> 1. У чисельнику – показники Іа підгрупи, у знаменнику – показники Іб підгрупи. 2. * - Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з контролем. 3. ** - Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними у хворих Іа підгрупи. 4. *** - Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно із такими до лікування</p>				

Вміст ІЛ-6 через 2 тижні вірогідно знижувався у хворих обох груп порівняно із вихідним рівнем, наближаючись до показника у контролі, та зберігався на такому ж рівні через 3 місяці від початку лікування. При цьому відмінностей між показниками у хворих Іа та Іб підгруп через 2 тижні та 3 місяці не виявлено. Ідентична динаміка спостерігалася з боку вмісту ІЛ-8 та ФНП-а, який через 2 тижні наближався до контрольного показника і продовжував зберігатися на цьому рівні до кінця 3-го місяця лікування. Таким чином, залучення симвастатину до лікування хворих на ХОЗЛ II стадії сприяло нормалізації вмісту маркера системного запалення – СРБ.

Результати вивчення вмісту маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ III стадії подано у табл. 2.

Дослідження вмісту СРБ показало, що він майже удвічі перевищував показник контролю у хворих Іа та Іб підгруп ($p < 0,05$). Через 2 тижні від початку лікування у хворих Іб підгрупи вміст СРБ знижувався з (8,5±1,28) мг/л до (6,9±0,59) мг/л ($p > 0,05$) і до (4,9±0,36) мг/л через 3 місяці ($p < 0,05$), що відповідало показнику контролю і вірогідно відрізнялося від аналогічного показника у хворих Іа підгрупи ($p < 0,05$). Таким чином, застосування симвастатину сприяло зниженню вмісту СРБ у хворих на ХОЗЛ II і III стадій, що підтверджує один із протизапальних механізмів дії статинів – зниження вмісту СРБ.

Поряд із цим встановлено вірогідне зниження ІЛ-6, який є індуктором синтезу СРБ у печінці та здатний зумовлювати гіперреактивність бронхів [1,13]. Через 2 тижні від початку лікування вміст ІЛ-6 знижувався до (97,8±7,26) пг/мл ($p < 0,05$) порівняно із вихідним рівнем. Через 3 місяці вміст ІЛ-6 відповідав показнику контролю та був вірогідно нижчим за аналогічний у хворих Іа підгрупи (47,3±3,12) пг/мл ($p < 0,01$).

Вміст ІЛ-8 мав лише тенденцію до зниження через 2 тижні та 3 місяці від початку лікування у хворих обох груп, залишаючись на підвищеному рівні порівняно із контролем ($p < 0,05$). Збереження ІЛ-8 на підвищеному рівні на фоні лікування ІЛ-8, який є сильним хемоатрактантом для нейтрофілів і моноцитів та може сприяти

мобілізації цих популяцій лейкоцитів у легені, може сприяти персистенції запалення.

Таблиця 2 - Вміст маркерів запалення у хворих II групи на фоні лікування

Показник	Контроль, n=21	До лікування, n=22	Через 14 днів, n=20	Через 3 місяці, n=19
СРБ, мг/л	4,8±0,38	<u>8,4±1,42*</u> 8,5±1,28*	<u>7,5±0,61*</u> 6,9±0,59*	<u>6,3±0,56*</u> 4,9±0,36***
ІЛ-6, пг/мл	45,2±4,92	<u>179,4±26,9*</u> 178,4±13,7*	<u>99,7±13,6***</u> 97,8±7,26***	<u>69,4±7,13***</u> 47,3±3,12***
ІЛ-8, пг/мл	23,5±5,41	<u>49,6±6,43*</u> 47,2±4,21*	<u>43,5±4,09*</u> 36,8±4,03	<u>38,5±3,24*</u> 36,9±2,93*
ФНП-а, пг/мл	24,9±3,25	<u>75,2±15,3*</u> 77,3±8,09*	<u>55,7±9,51*</u> 49,1±4,03***	<u>43,8±4,35*</u> 32,8±4,05***
<p><i>Примітки:</i> 1. Чисельник – показники IIa підгрупи, знаменник – показники IIб підгрупи. 2. * - Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з контролем. 3. ** - Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними у хворих IIa підгрупи. 4. *** - Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними до початку лікування</p>				

Вміст ФНП-а вірогідно знижувався через 2 тижні від початку лікування порівняно із вихідним рівнем ($p < 0,05$), а через 3 місяці наближався до показника у контролі, вірогідно відрізняючись при цьому від аналогічного показника у хворих IIa підгрупи ($p < 0,05$).

Застосування симвастатину у поєднанні із базисним лікуванням у хворих на ХОЗЛ III стадії сприяло зниженню СРБ, ІЛ-6, ФНП-а до показників у контролі. Оскільки динаміка рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ є визначальним показником при оцінці не лише ступеня активності запального процесу, а й ефективності проведеного лікування [1,4,13], можна думати, що симвастатин при тривалому використанні сприяє зменшенню виразності системного запалення у хворих на ХОЗЛ шляхом зменшення вмісту маркерів запалення. Отримані дані щодо механізмів протизапальної дії статинів дають підстави для їх широкого застосування у клінічній практиці для лікування хворих на ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ

1 Встановлено більш виражене зниження вмісту СРБ у хворих на ХОЗЛ II стадії при використанні базисного лікування у поєднанні із симвастатином.

2 При III стадії ХОЗЛ симвастатин сприяв більш вираженому зменшенню маркерів системного запалення СРБ, ІЛ-6, ФНП-б, які були вірогідно нижчими порівняно із такими у хворих, які отримували лише базисну терапію.

3 Симвастатин при тримісячному застосуванні посилює протизапальну ефективність базисного лікування у пацієнтів із ХОЗЛ II та III стадій, таким чином сприяє сповільненню прогресування захворювання.

Перспективним є подальше більш детальне вивчення механізмів впливу статинів різних поколінь на запальні механізми при ХОЗЛ з метою розробки оптимальних схем їх застосування при даному захворюванні.

SUMMARY

SYMVASTATINS INFLUENCE ON THE LEVEL OF SYSTEM INFLAMMATIONS MARKERS IN PATIENTS CHRONICLE OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.I. Tsygankova

Sumy State University

We determinate increasing of proinflammatory cytokins (IL-6, IL-8, TNF- α) and C-protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease II and III stages. Using of symvastatin in addition to basis therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease were promoted the higher level of anti-inflammatory effectiveness treatment whereby of higher decreasing levels of proinflammatory cytokins and C-proteins. With this data we can recommend statins for higher inflammatory liquidation and for slower disease progression.

Key words: system inflammation, markers, chronic obstructive pulmonary disease, symvastatin.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters / V. Pinto-Plata, J. Toso, K. Lee et al. // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62, №7. – P. 595-601.
2. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study / A.W. Fogarty, S. Jones, J.R. Britton et al. // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 515–20.
3. Черняк Б.А. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля / Б.А. Черняк, Ф.И. Петровский // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2008. – № 1. – С. 23-28.
4. Vestbo J. Systemic inflammation and progression of COPD / J. Vestbo // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 469–470.
5. Wang C.Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C.Y. Wang, P.Y. Liu, J.K. Liao // *Trends Mol. Med*. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 37-44.
6. Pleiotropic effects of statins-clinical evidence / V.G. Athyros, A.I. Kakafika, K. Tziomalos et al. // *Curr. Pharm. Des*. – 2009. – Vol. 15, №5. – P. 479-489.
7. Statin use is associated with reduced mortality in COPD / V. Soyseth, P. Brekke, P. Smith et al. // *Eur. Respir. J*. – 2007. – Vol. 2. – P. 279–283.
8. Vos E. Statins have no role in pulmonary disease mortality / E. Vos, L. Mascitelli // *Chest*. – 2007 – Vol. 132, № 4. – P.1408.
9. Fedson D.S. Statin protection against influenza and COPD mortality / D.S. Fedson // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 4. – P.1406.
10. Statin use reduces decline in lung function / S.E. Alexeeff, A.A. Litonjua, D. Sparrow et al. // *A. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 176. – P. 742-747.
11. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study / A.I. Blamoun, G.N. Batty, V.A. DeBari et al. // *Int. J. Clin. Pract*. – 2008. – Vol. 62, № 9. – P. 1373-1378.
12. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs / J.H. Lee, D.S. Lee, E.K. Kim et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2005. – Vol. 172, № 8. – P. 987-993.
13. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin / T.M. Lee, M.S. Lin, N.C. Chang et al. // *Am. J. Cardiol*. – 2008. – Vol. 101, № 4. – P. 530-535.
14. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, S. Kirdar, A.B. Karul et al. // *Eur. J. Intern. Med*. – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 104-108.
15. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G.B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2554-2560.

Надійшла до редакції 10 червня 2009 р.