

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

- С. Х. Заремба, акад. АН ВО України, д. мед. н., проф. каф. сімейної мед. ФПДО
О. В. Смалюх, асист. каф. сімейної мед. ФПДО
О. В. Заремба, к. мед. н., доц. каф. сімейної мед. ФПДО
Л. Є. Лаповець, акад. АН ВО України, проф., д. мед. н., зав. каф. клін. лабор. діагн. ФПДО
А. С. Кость, к. мед. н., доц. каф. клін. лабор. діагн. ФПДО
- *Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

Вступ

На сьогоднішній день у патогенезі серцево-судинних захворювань та **ішемічної хвороби серця (ІХС)** вивчається взаємозв'язок між станом ендотелію та процесом атерогенезу [13]. Судинний ендотелій бере участь у регулюванні тону судин, забезпечує рівновагу гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції [11].

Патогенетичним механізмом розвитку дисфункції ендотелію є дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних та вазодилатуючих біологічно активних речовин. Порушення функції ендотелію призводить до переваги вазоконстрикції, збільшення тромбоутворення, розвитку запалення, проліферації в судинній стінці та прогресуванню атеросклерозу [2, 7, 11, 14, 16].

Ендотеліальна дисфункція може бути зворотнім процесом після зменшення впливу факторів ризику атеросклерозу або медикаментозного лікування. На покращання функції ендотелію позитивно впливають: зниження рівня ХС ЛПНЩ, відмова від тютюнопаління, підвищення фізичної активності [10]. На функцію ендотелію можуть впливати лікарські засоби: інгібітори АПФ, статини, альфа-ліпоева кислота та інші [3, 9, 20].

У хворих з гемодинамічно незначущим коронарним атеросклерозом із позитивною пробою на ІХС виявлено підвищення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові, що асоціюється з дисфункцією ендотелію [1].

До найбільш потужних вазострикторних речовин відносяться ендотеліни. До їх родини входить три подібних за структурою пептиди – ендотелін-1, ендотелін-2, ендотелін-3, які відрізняються деякими змінами в амінокислотній послідовності і лише перший синтезується ендотеліальними клітинами [6, 19]. Ендотелін-1 (ЕТ-1) не накопичується в ендотеліоцитах, але швидко утворюється під впливом адреналіну, тромбіну, ангіотензину II, вазопресину, інтерлейкіну-1, ростових факторів та інших. На активацію синтезу ЕТ-1 в організмі впливає гіпоксія, ішемія, гострий стрес. Він є маркером коронарного атеросклерозу та дисфункції

ендотелію, має прогностичне значення при порушенні серцево-судинної діяльності [6, 14, 15].

Для розуміння механізмів патогенезу атеросклерозу важливим є вивчення маркерів запалення, оскільки запальні процеси відіграють велику роль у формуванні та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Актуальним є вивчення інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-17 (ІЛ-17), фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) в якості прогностичних маркерів серцево-судинних захворювань [4, 8, 17].

Мета роботи – дослідити функцію ендотелію та вміст цитокінів у хворих на нестабільну стенокардію при лікуванні статинами у поєднанні з альфа-ліпоевою кислотою.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 61 хворого на нестабільну стенокардію, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні лікарні швидкої допомоги м. Львова, середній вік їх становив $68,3 \pm 1,9$ роки. Хворі отримували лікування згідно з протоколами надання медичної допомоги. У дослідження не включали хворих з важкою серцевою, нирковою, печінковою недостатністю, алкоголізмом, наркоманією, онкологічними захворюваннями. Дослідження було схвалено місцевим комітетом біоетики та проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації.

У залежності від лікувальної тактики хворих розподілено на дві групи. Перша група пацієнтів ($n=33$) отримувала базисне лікування з розувастатином (10 мг один раз на добу), друга група ($n=28$) – отримували базисне лікування з розувастатином та додатково альфа-ліпоеву кислоту (протягом перших 10 днів – інфузійна терапія, наступні 20 днів – пероральний прийом альфа-ліпоевої кислоти у дозі 600 мг на добу). До контрольної групи залучено 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Хворим проводили загальноклінічні обстеження, визначення ФНП- α , ІЛ-17, ендотеліну-1. Цитокіни та ендотелін-1 у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Вектор БЕСТ» (Росія, м. Новосибірськ) для визначення вмісту ФНП- α , «Цитокін» (Росія, м. Санкт-Петербург) для визначення вмісту ІЛ-17 та «Endothelin» (Biomedica, Австрія)

Показники функції ендотелію та цитокінів у хворих на нестабільну стенокардію та контрольної групи (M±m)

Показник	Контрольна група	I група		II група	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЕТ-1, фмоль/мл	0,89±0,09	2,60±0,17*	1,83±0,18#	2,54±0,19*	1,62±0,16#
ФНП-альфа, пг/мл	0,72±0,06	1,55±0,12*	1,01±0,08#	1,62±0,14*	0,96±0,07#
ІЛ-17, пг/мл	8,66±0,70	14,83±1,0*	12,13±0,83##	15,84±1,17*	12,24±0,96##

* – достовірність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,01$),

– достовірність різниці показників порівняно з показниками до та після лікування ($p < 0,01$), ## – ($p < 0,05$).

для визначення вмісту ендотеліну-1 згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів. Обстеження хворих проводили до та після лікування.

Опрацювання даних проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Exel та Statistica 6.0. Результати представлені середніми арифметичними величинами (M) і похибкою середньої (m) для відносних величин. Ступінь достовірності оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі отриманих даних виявлено підвищення рівня ендотеліну-1 у хворих з нестабільною стенокардією у порівнянні з контрольною групою (табл.).

У першій групі вміст ендотеліну-1 перевищував значення контрольної групи у 2,92 рази ($p < 0,01$), у другій групі – у 2,85 рази ($p < 0,01$). Отже, у хворих з нестабільною стенокардією спостерігається порушення ендотеліальної функції, що проявляється підвищеною продукцією ендотеліну-1. Рівень ФНП-а перевищував показники контрольної групи у 2,15 рази ($p < 0,01$) у хворих першої групи та у 2,25 рази ($p < 0,01$) у хворих другої групи. В експериментальних роботах показано, що ФНП-а, прозапальний цитокін, бере участь у де-

стабілізації атеросклеротичної бляшки [18]. Наші дані співставимі з даними інших авторів [5, 12]. Вміст ІЛ-17 перевищував показники контрольної групи у 1,71 рази ($p < 0,01$) у хворих першої групи та в 1,83 рази ($p < 0,01$) у осіб другої групи.

Після проведеного лікування виявлено зниження вмісту ендотеліну-1 на 29,62 % ($p < 0,01$) у хворих першої групи та на 36,22 % у хворих другої групи ($p < 0,01$). Вміст ФНП-а знизився на 34,84 % ($p < 0,01$) у хворих першої групи та на 40,74 % ($p < 0,01$) у хворих другої групи. Рівень ІЛ-17 знизився на 18,21 % ($p < 0,05$) у пацієнтів першої групи, на 22,73 % ($p < 0,05$) – у осіб другої групи. У групі хворих, котрі приймали розувастатин з альфа-ліпоєвою кислотою відмічено істотніше зниження ендотеліну-1 на 6,6 %, ФНП-а на 5,9 %, ІЛ-17 на 4,52 %.

Висновки

1. У хворих на нестабільну стенокардію виявлено порушення функції ендотелію, підвищення вмісту цитокінів.

2. При комплексному лікуванні статинами з альфа-ліпоєвою кислотою спостерігається істотніше зниження рівнів ендотеліну-1, фактора некрозу пухлин-а, інтерлейкіну-17.

Література

- Амосова К. М. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця / К. М. Амосова, О. Т. Стременюк, Є. В. Андрєєв [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2011. – № 4. – С. 14-19.
- Беззін А. Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота / А. Е. Беззін // *Укр. мед. час.* – 2015. – № 5 (109). – С. 50-54.
- Денисюк В. І. Ендотеліальна функція судин при ішемічній хворобі серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією / В. І. Денисюк, О. В. Ковальчук, О. В. Денисюк // *Практ. ангіол.* – 2008. – № 6 (17). – С. 26-29.
- Заремба Є. Х., Смалюх О. В. Маркери запалення та функції ендотелію у хворих з ішемічною хворобою серця / Є. Х. Заремба, О. В. Смалюх // *Букштин. мед. вісн.* – 2014. – № 4 (72). – С. 195-199.
- Калашиник Д. Н. Влияние симвастина на сывороточный уровень оксида азота, фактора некроза опухолей-а и матриксной металлопротеиназы-9 у больных с нестабильной стенокардией / Д. Н. Калашиник, И. В. Волков // *Крым. терапевт. журн.* – 2006. – № 3. – С. 78-81.
- Катеренчук І. П. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 1: кардіологія // *Медкнига.* – 2015. – С. 96.
- Катеренчук І. П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря / І. П. Катеренчук // *Ліки Укр.* – 2014. – № 7-8 (183-184). – С. 43-46.
- Королева О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королева, О. Д. Затеициков // *Фарматека.* – 2007. – № 8/9. – С. 30-36.
- Кравченко И. Г. Гиполипидемическая эффективность аторвастатина и состояние эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН ишемического генеза / И. Г. Кравченко, М. Э. Черненко // *Укр. терапевт. журн.* – 2009. – № 4. – С. 11-14.
- Махнов Н. А. Эндотелиальная дисфункция: значение при атеросклерозе и методы ее определения / Н. А. Махнов // *Тр. I Международ. научн. конф. «Кардиохирургия и ангиология»* – С-Петербург, 2003. – С. 110-113.
- Пристапа Л. Н. Клінічне значення гомоцистемії в атеросклеротичному процесі (огляд літератури) / Л. Н. Пристапа, А. В. Грек, Ю. С. Атаман // *Вісн. СумДУ. Серія «Медицина».* – 2012. – № 1. – С. 54-61.
- Романова В. А. Роль ендотеліальної дисфункції в дестабілізації ішемічної болізни серця і можливості її корекції / В. А. Романова // *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».* – 2016. – № 4 (56) ЧІІ. – С. 153-158.

13. Терешкевич Л. П. Особливості ендотеліальної функції у хворих у ранній післяінфарктний період на тлі терапії периндоприлом / Л. П. Терешкевич, В. О. Шумаков, І. Е. Малиновська [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 5. – С. 44-48.

14. Шейко С. О. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю і кардіоренальним синдромом / С. О. Шейко // Ліки Укр. – 2015. – № 9-10 (195-196). – С. 44-48.

15. Dashwood M. R. Further evidence for role of endothelin-1 (ET-1) in critical limb ischemia / M. R. Dashwood, J. C. Tsui // J. Cell. Commun. Signal. – 2011. – Vol. 5. – P. 45-49.

16. Matsuzawa Y. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction / Y. Matsuzawa, R. R. Gudetti [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. 2015. – Vol. 57(5). – P. 431-442.

17. Pantsulaia I. Lipid profile and cytokines interactions during successful aging / I. Pantsulaia, M. Iobadze et al. // Georg. Med News. – 2015. – Vol. 243. – P. 46-51.

18. Saren P. TNF-and IL-1selectively induce expression of 92-kDagelatinase by human macrophages / P. Saren, H. G. Welgus, P. T. Kovanen // J Immunol. – 1996. – Vol. 157. – P. 4159-4165.

19. Vatter H. Ambrisentan, a Non-peptide Endothelin Receptor Antagonist / H. Vatter, V. Seifert // Cardiovasc. Drug Rev. – 2006. – Vol. 24, No. 1. – P. 63-76.

20. Wray D. W. Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly after antioxidant consumption / D. W. Wray, S. K. Nishiyama, R. A. Harris [et al.] // Hypertens. – 2012. – Vol. 59 (4). – P. 818-824.

Надійшла до редакції 07.07.2017

УДК 616.12-009.72-036.1:611-018.74]-085.22

Є. Х. Заремба, О. В. Смалюх, О. В. Заремба, Л. Є. Лаповець, А. С. Кость

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Ключові слова: фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-17, ендотелін-1, статини, альфа-ліпоєва кислота.

Робота присвячена дослідженню функції ендотелію та цитокінів у хворих на нестабільну стенокардію. В результаті виявлено, що у хворих на нестабільну стенокардію спостерігається порушення функції ендотелію, підвищений вміст фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-17. Під впливом комплексного лікування статинами з альфа-ліпоєвою кислотою спостерігається істотніше зниження ендотеліну-1, фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-17.

Є. Х. Заремба, О. В. Смалюх, О. В. Заремба, Л. Є. Лаповець, А. С. Кость

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Ключевые слова: фактор некроза опухоли-альфа, эндотелин-1, статины, альфа-липоєвая кислота.

Робота посвящена изучению функции эндотелия и цитокинов у больных с нестабильной стенокардией. Результаты свидетельствуют, что у больных с нестабильной стенокардией отмечается нарушение функции эндотелия, повышение уровней фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-17. Комплексное лечение статинами и альфа-липоєвой кислотой способствует более существенному снижению уровней эндотелина-1, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-17.

Е. Н. Zaremba, О. V. Smalyukh, О. V. Zaremba, L. E. Lapovec, А. S. Kost

CHANGES IN INFLAMMATORY PARAMETERS AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

Keywords: tumor necrosis factor alpha, interleukin 17, endothelin-1, statins, alpha lipoic acid.

The work is devoted to the study of the function of endothelium and cytokines in patients with unstable angina pectoris. It was found that in patients with unstable angina there was a violation of the function of the endothelium, increased the content of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-17. Under the influence of complex treatment with statins with alpha lipoic acid, there is a significant decrease in endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-17.



УДК 615.32 + 618.1

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН В ЕНДОКРИННІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ (Огляд літератури)

- ¹ Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф. каф. фармакол.
- ² Т. Ю. Гоц, к. мед. н., фахів. з фармакобезп.
- ² О. Ю. Галкін, д. біол. н., наук. консульт.

- ¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ
- ² ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», м. Київ

Вступ

Гінекологічні захворювання – це хвороби жіночої статеві системи, які проявляються різними симптомами

і ознаками. Гінекологічні проблеми у жінок зустрічаються досить часто. При цьому кількість жінок зі скаргами на захворювання статевих органів значно зростає з кожним