

ВЛИЯНИЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ю.В. Шукин, А.Н. Вачёв, В.А. Дьячков, Е.И. Селезнёв, Е.А. Медведева,
Е.А. Пикатова, М.С. Михайлов

*Кафедра пропедевтической терапии (зав. – проф. Ю.В. Шукин)
Самарского государственного медицинского университета*

Согласно данным исследования САРНРИЕ, поражение артерий при атеросклерозе бывает в основном распространенным, а главной опасностью для жизни человека является наслаивающийся на него тромбоз, приводящий к острой ишемии сердца, мозга или других органов [2]. В настоящее время активно развивается хирургическое лечение атеросклероза аорты и ее ветвей. Данные операции относятся к категории вмешательств высокого риска по частоте развития кардиальных осложнений как во время их проведения, так и в раннем послеоперационном периоде.

В основе дестабилизации атеросклеротической бляшки лежит интенсификация реакций окислительного стресса и эндогенного воспаления [5]. При окислительном стрессе формируются окисленно-модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНПом), важной особенностью которых является их способность вызывать аутоиммунные реакции. При этом ЛПНПом и содержащие их иммунные комплексы стимулируют секрецию и выброс моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6), которые провоцируют адгезию лейкоцитов, что резко увеличивает прокоагулянтный потенциал эндотелиоцитов [12]. Кроме того, ЛПНПом, ингибируя выделение эндотелием тканевого активатора плазминогена и активность NO-синтазы, снижают фибринолитическую активность крови и синтез простациклина, усиливая риск тромбообразования [21]. Развивающийся воспалительный процесс, а также активация металлопро-

теиназ, разрушающих коллагеновую основу фиброзной капсулы, приводит к нестабильности бляшки и её повреждению [16].

Для стабилизации атеросклеротического поражения в настоящее время нет альтернативы ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы, которые обладают, кроме гиполипидемического, и мощнымиплейотропными эффектами, причём при их длительном применении назначают преимущественно низкие и средние дозы. Тем не менее кратковременная терапия статинами в высокой дозе показала достоверную эффективность у больных с острым коронарным синдромом [1]. В рандомизированном исследовании ARMYDA было установлено, что краткосрочное (в течение 7 дней) лечение аторвастатином в предоперационном периоде снижает поражение миокарда при чрескожных коронарных вмешательствах [10]. Кроме того, предоперационное лечение липримаром в суточной дозе 10 мг позволило снизить частоту кардиальных осложнений при операциях на аорте и магистральных артериях нижних конечностей [9]. В то же время недостаточно исследованы проблемы влияния высоких доз статинов на показатели окислительного стресса и эндогенного воспаления.

Целью настоящей работы была оценка особенностей влияния кратковременной высокодозной терапии аторвастатином на антиоксидантные системы плазмы и эритроцитов, а также некоторые показатели эндогенного воспаления в крови больных распространённым атеросклерозом.

Таблица 1

Показатели липидного профиля сыворотки крови

Показатели	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС, ммоль/л	4,8 ±0,27	6,45 ±0,36*	6,33± 0,34	6,64± 0,41*	4,9 ±0,31**
ТГ, ммоль/л	1,41 ±0,10	1,88 ±0,13*	1,80 ±0,14	2,01 ±0,14*	1,55± 0,10**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09 ±0,15	4,59 ±0,17*	4,60 ±0,23	4,72 ±0,26*	3,22 ±0,17**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ±0,076	0,99 ±0,065*	1,04 ±0,069	1,02 ±0,059*	1,10 ±0,085
Коэффициент атерогенности	3,01 ±0,18	5,52± 0,40*	5,35 ±0,32	5,50 ±0,35	3,55 ±0,18**

* Достоверное различие с группой контроля, ** с состоянием до лечения. То же в табл. 2–5.

В работу вошли данные о 42 больных (средний возраст – 54,7 года) распространенным атеросклерозом, которым предусматривались операции на аорте и ее крупных ветвях. Распространенный атеросклероз диагностировали по результатам клинического и ультразвукового исследований (доплерография артерий брахиоцефальной зоны, восходящей и брюшной аорты, артерий нижних конечностей на аппарате Logic-5). У всех больных отмечались клинические симптомы ишемии и гемодинамически значимые стенозы артерий нижних конечностей. Артериальная гипертензия I и II степени выявлена у 8 (19%) больных, стабильная стенокардия напряжения II и III функциональных классов – у 30 (71%), и 12 (28%) из них перенесли инфаркт миокарда, у 32 (76%) отмечены стенозы артерий брахиоцефального русла. Все пациенты были рандомизированы на 2 равнозначные по клинико-инструментальным данным группы. Больным 1-й группы (22 чел.) в предоперационном периоде назначалась стандартная терапия (нитраты, антиагреганты, ингибиторы АПФ) в течение 10–12 дней, во 2-й (20) – дополнительно аторвастатин в суточной дозе 60 мг также в течение 10–12 дней.

Программа биохимического исследования включала показатели липидного профиля сыворотки – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), а также

метаболиты и регуляторы свободнорадикального окисления (СРО). В сыворотке крови определяли содержание витамина Е [8], тиоловых и дисульфидных групп [15], активность глутатионпероксидазы [7], окисляемость *in vitro* ионами меди цельной плазмы и ЛПВП [4]. В эритроцитах изучали активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы [3], содержание восстановленного глутатиона [15] и малонового диальдегида [11]. Количество высокочувствительного С-РБ и интерлейкина-6 (ИЛ-6) устанавливали иммуноферментным методом. Перечисленные тесты проводили до и после курса терапии. В качестве контрольной группы обследовано 26 здоровых доноров.

Статистический анализ полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. Достоверность различий рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Состояние окислительного стресса плазмы крови тесно связано с её липид-содержащими структурами, в которых протекают основные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Холестерин (ХС) и ТГ являются потенциально опасными липидами, так как активно включаются в состав атерогенных липопротеинов, а ХС – в процессы ПОЛ [5]. У больных обеих групп по сравнению с лицами контрольной группы (табл.1) наблюдалась достоверная гиперхолестеринемия, выражавшаяся в повышении содержания ОХС и ХС ЛПНП. Под влиянием

Таблица 2

Показатели антиоксидантной системы плазмы крови

Показатели	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Витамин Е, мкмоль/л	24,3 ±1,15	29,8 ±1,52*	28,9± 1,33	30,2 ±1,63*	31,1± 1,75
Витамин Е/ХС+ТГ, у.е.	3,91 ±0,25	3,57± 0,27	3,55 ±0,24	3,49± 0,29	4,82 ±0,35 **
SH-группы, мкмоль/л	532± 30	410 ±20*	415± 16	405 ±15*	466± 17**
SS-группы, мкмоль/л	70 ±6	91± 7*	88,5 ±6,5	93,0± 5,7*	78 ±4,5
SH/SS соотношение	7,5 ±0,55	4,5± 0,35*	4,7 ±0,38	4,35± 0,31*	6,0 ±0,37**
ГПО, мкмоль/лмл/мин	71± 4,5	46 ±2,8*	48,2 ±3,1	47,5 ±2,6*	63,8± 3,4**

янием лечения аторвастатином уровни ОХС и ХС ЛПНП у больных 2-й группы снизились соответственно на 26% (p<0,05) и 28% (p<0,05), а ХС ЛПВП возрос на 8% (p>0,05). В 1-й группе значимых изменений показателей липидного спектра не наблюдалось.

В крови активаторам окислительного стресса противостоит система регуляторов с выраженными антиоксидантными свойствами, включающая прежде всего витамин Е, тиолдисульфидную систему белков и глутатиопероксидазу [6]. Абсолютное количество витамина Е в сыворотке крови больных обеих групп оказалось достоверно повышенным (табл. 2). После лечения аторвастатином содержание витамина Е не изменилось, тогда как уровень липидстандартизированного витамина Е возрос на 38% (p<0,01), что связано со снижением содержания ОХС и ТГ в крови. Каких-либо количественных изменений витамина Е у больных 1-й группы в процессе лечения не наблюдалось.

К субстратам, наиболее чувствительным к воздействию активных форм кислорода, относятся белки, содержащие тиоловые группы. Тиолдисульфидное (SH/SS) соотношение в белках сыворотки отражает интенсивность окислительно-восстановительных процессов, при этом SH-группы проявляют отчётливый антиоксидантный эффект [5, 6]. У больных обеих групп с распространённым атеросклерозом исходное состояние тиолдисульфидного равновесия белков сыворотки (табл.2) характеризовалось

достоверным снижением содержания SH-групп, тогда как концентрация белковых SS-групп была, напротив, повышена. В результате соотношение SH/SS-групп сыворотки снизилось по сравнению с контролем в 1 и 2-й группах соответственно на 37% (p<0,01) и 42% (p<0,01). С учетом того, что тиолдисульфидное взаимоотношение является чувствительным маркёром интенсивности СРО [6], в крови больных распространённым атеросклерозом, как показали результаты нашего исследования, имеют место процессы окислительного стресса.

После лечения аторвастатином содержание белковых SH-групп возросло на 15% (p<0,05), SS-групп снизилось на 16% (p<0,05), а тиолдисульфидное соотношение возросло на 38% (p<0,05). У пациентов 1-й группы достоверных изменений данных показателей не произошло.

В последние годы установлено наличие значительной антиоксидантной активности у плазменного фермента глутатионпероксидазы (ГПО) [5]. Исходная активность ГПО в сыворотке крови в обеих группах больных была значительно ниже, чем у лиц контрольной группы. У больных 1-й группы активность ГПО после завершения предоперационной подготовки не отличалась от исходного уровня (табл.2), а во 2-й группе после лечения аторвастатином возросла на 34% (p<0,05).

Общая антиоксидантная активность плазмы тесно связана с уровнем окисляемости in vi-tro ионами меди [4]. У больных распространённым атероск-

Таблица 3

Окисляемость плазмы и ЛПВП крови больных распространенным атеросклерозом

Показатели	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Окисляемость плазмы, мкмоль/мл	70,5± 4,3	115 ±8,5*	110 ±7,5	117 ±8,2*	80 ±4,6**
Окисляемость ЛПВП	8,3 ±1,35	14,1 ±1,42	14,8± 1,85	15,4 ±1,75	9,6± 1,88

лерозом интенсивность индукции окисления липопротеинов плазмы оказалась значительно увеличенной, что свидетельствовало о снижении мощности систем антиоксидантной защиты плазмы (табл.3). После лечения аторвастатином окисляемость плазмы у больных 2-й группы снизилась на 32% ($p<0,05$), тогда как у пациентов 1-й группы не изменялась.

ЛПВП являются функциональными антагонистами ЛПНП. Они обладают антиатерогенной, защитной функцией, удаляя избыточный ХС из клеточных мембран, но окисленные ЛПВП теряют эту способность [4]. Исходная окисляемость ЛПВП, индуцируемая ионами меди у больных обеих групп, была повышена

его клинических проявлений через двойной механизм – усиление модификации ЛПНП и ослабление обратного транспорта холестерина. У больных 1-й группы в ходе предоперационной подготовки уровень окисляемости ЛПВП не изменился, а у больных 2-й группы после лечения аторвастатином снизился на 36% ($p<0,05$). Полученные результаты подтверждают факт реактивирующего влияния статинов на фермент параоксоназу ЛПВП.

На уровне клеточных структур окислительному стрессу противостоит мощная система ферментов антиоксидантов, важнейшими из которых являются синергисты каталаза и супероксиддисмутаза (СОД). После лечения аторвастатином

Таблица 4

Показатели антиоксидантной системы и содержание МДА в эритроцитах больных распространенным атеросклерозом

Показатели	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СОД, ЕД/гНб/л	74,5 ±5,6	83 ±7,5	85,5 ±8,1	82 ±8,0	86,5± 8,5
Каталаза, ЕД/гНб/л	1860 ±110	2170± 145	2250 ±156	2130 ±135	2765 ±140**
ВГ, мкмоль/гНб	26,3 ±1,2	19,8 ±1,15	20,1± 1,23	20,5 ±1,20	26,9± 1,35**
ГР, мкмоль/гНб/л	25,5 ±1,1	23,3 ±1,25	21,8 ±1,34	22,9 ±1,53	29,8 ±1,64**
ГПО, мкмоль/гНб/л	204 ±13	170 ±8,5*	178 ±14	173 ±8,1	190 ±9,5
МДА, мкмоль/гНб	1,20± 0,10	1,82 ±0,11*	1,75± 0,12	1,84± 0,14*	1,45 ±0,12**

более чем на 40% ($p<0,05$). Одной из причин этого может быть недостаточность антиоксидантного фермента параоксоназы, связанной с ЛПВП и отщепляющей окисленные жирные кислоты фосфолипидов [13]. Таким образом, выявленное усиление окисляемости ЛПВП и плазмы, очевидно, служит патогенетическим звеном в прогрессировании атеросклероза и

достоверных изменений эффективности действия СОД не наблюдалось. Каталаза – скавенджер перекиси водорода – контролирует уровень и инактивацию этого радикала. Исходная активность фермента у больных обеих групп была, как и СОД, недостоверно повышена (табл.4), однако после лечения аторвастатином активность каталазы возросла на 30%

Таблица 5

Содержание С-РБ и ИЛ-6 в плазме крови больных распространенным атеросклерозом

Показатели	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
С-РБ, мг/л	1,1 ±0,12	3,8 ±0,25*	3,7± 0,31	3,5 ±0,22*	2,6± 0,18**
ИЛ-6 пг/мл	5,5 ±0,53	8,2± 1,1*	8,4± 1,3	7,9± 0,92*	6,8 ±0,85

($p<0,05$). Согласно данным литературы, аторвастатин повышает синтез каталазы в гладкомышечных клетках аорты быка. *In vitro* этот эффект частично подавляется экзогенным L-мевалонатом, что свидетельствует о причастности изопреноидных метаболитов к регуляции каталазной активности [22].

Кроме СОД и каталазы, клетка для антиперекисной защиты обладает системой глутатиона. Компоненты этой системы – восстановленный глутатион (ВГ) и глутатионпероксидаза (ГПО) – ингибируют многие свободнорадикальные реакции, обеспечивают восстановление гидроперекисей липидов и инактивируют токсические вещества [6]. Анализ полученных данных показал (табл.4), что в системе глутатиона эритроцитов у больных обеих групп его содержание и активность вспомогательного фермента глутатионредуктазы (ГР) недостоверно превысили значения лиц контрольной группы, тогда как активность ГПО была достоверно снижена. После лечения аторвастатином уровень ВГ и активность ГР возросли соответственно на 31% ($p<0,05$) и 29% ($p<0,05$), при этом активность ГПО повысилась только на 10% ($p>0,05$).

Содержание малонового диальдегида (МДА) – вторичного стабильного продукта ПОЛ в биологических жидкостях и тканях – является одним из маркёров окислительного стресса. У больных 1 и 2-й групп содержание МДА в мембранах эритроцитов было увеличено соответственно на 50% ($p<0,01$) и 52% ($p<0,01$) по сравнению с контролем. В группе аторвастатина содержание МДА снизилось на 21% ($p<0,05$), тогда как у больных 1-й группы данный показатель не изменился (табл. 4).

Воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза, процессах ремоделирования миокарда и развитии сердечной недостаточности [19]. Уровень маркеров воспаления связан с ранним и отдаленным прогнозами у кардиохирургических больных, а также с вероятностью раннего рестеноза после ангиопластики [12, 19].

Из системных признаков эндогенного воспаления нами был выбран С-РБ как наиболее изученный маркёр воспаления. С-РБ синтезируется гепатоцитами в ответ на стимуляцию цитокинами, особенно ФНО- α и ИЛ-6, для которых также установлена связь с риском развития ишемической болезни сердца у здоровых мужчин [14]. С-РБ активирует процессы ПОЛ, непосредственно участвуя в формировании окислительного стресса, а также эндотелиальной дисфункции [18, 19]. Установлено, что концентрация С-РБ коррелирует с активностью окислительного стресса полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров, а также индуцирует продукцию эндотелина-1, вызывает экспрессию моноцитами тканевого фактора, хемоаттрактанта-1 и SICAM-1 посредством зависимого от эндотелина-1 и ИЛ-6 пути [12, 17, 18]. В исследовании MIRACL аторвастатин в дозе 80 мг в сутки снижал уровень С-РБ через 16 недель после начала приёма препарата [20].

В нашей работе (табл. 5) снижение концентраций при использовании высокодозной терапии аторвастатином произошло значительно раньше, чем в исследовании MIRACL, и составило от исходного уровня 26% ($p<0,05$). Лечение аторвастатином уменьшает процессы воспаления достаточно быстро и способствует предупреждению более поздних ишемических событий. Применение препарата сопро-

вождалось тенденцией к снижению уровня ИЛ-6, но статистической значимости его изменений выявлено не было.

Таким образом, кратковременная терапия аторвастатином в высокой дозе больных распространённым атеросклерозом достоверно снижает интенсивность окислительного стресса в результате активации глутатионпероксидазы и увеличения доли белковых SH-групп, а также уменьшения окислительной модификации ЛПВП. Препарат активирует образование восстановленного глутатиона и каталазы, а также достоверно снижает процессы эндогенного воспаления. Полученные результаты позволяют рекомендовать краткосрочную интенсивную терапию аторвастатином для подготовки больных с распространённым атеросклерозом к различным операциям на аорте и её ветвях.

Поддержано губернаторским грантом Самарской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. // Сердце.-2002.-№ 1.- С.41-46.
2. Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Ермолаева О.А. // Клини. мед. - 2005.- № 2. - С.4-9.
3. Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я. // Клини.лаб.диагн. - 1998. - № 6. - С.10-13.
4. Дриницина С.В., Торховская Т.И., Азизова О.А. и др. // Кардиология. - 2004.- № 5. -С.36-39.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М., 2001.
6. Кулинский И.В. // Соросовский образоват. журн. - 1999. - № 3. - С. 2-7.
7. Монк В.М. // Лаб. дело. - 1986. -№ 12. - С.24-25.
8. Рагино Ю.И., Кашишанова Е.В. // Клини. и лабор. диагн. -2002. - № 12.- С.11-13.
9. Покровский А.В., Зотиков А.В., Шубин А.А. // Ангиол. и сосуд. хир.- 2007. - № 1. -С.9-14.
10. Предварительное краткосрочное применение аторвастатина уменьшает повреждение миокарда при чрескожных коронарных вмешательствах у больных

стабильной стенокардией. Результаты испытания ARMYDA// Кардиология. - 2004. - № 9. - С.76.

11. Селютин С.Н., Селютин А.Ю., Паль А.И. // Клини. лаб. диагн. - 2000. - № 2. - С.8-10.
12. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца.- М.,2005.
13. Aviram M., Rosenblat M., Bisgater C.L. et al. // J.Clin. Invest. - 1998. Vol.101. -P.1581-1590.
14. Biasucci L.M., Vielli A., Liuzzo G. et al. // Circulation. -1999. - Vol. 99. - P.2079-2084.
15. Kurtel H., Granger N., Tso P.// Am.J.Physiol. - 1992. - Vol.263. - P.573-578.
16. Malemud C.J.// Front. Biosci. - 2006. - Vol. 11.- P.1696-1701.
17. Nakagomi A., Freedman S.B., Geszy C.L.// Circulation. -2000. - Vol. 101. - P.1785-1791.
18. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. // Circulation. - 2000. Vol. 102. - P.2165-2199.
19. Ross R.// N.Engl.J.Med. - 1999. - Vol. 340. - P.115-126.
20. Schwarts G.G., Ollson A.G., Ezekowitz M.D. et al. // J.A.M.A. - 2001. Vol. 285 (13). -P.1711-1718.
21. Stoll G., Benszus M.// Stroke - 2006. - Vol. 37(7). - P.1923-1932.
22. Wassmann G., Laufs V., Muller K. et al. // Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. - 2002. - Vol. 22. - P.300-305.

Поступила 27.09.07

THE INFLUENCE OF SHORT-COURSE HIGH DOSAGE THERAPY WITH ATORVASTATIN ON THE CONDITION OF OXIDATIVE STRESS AND ENDOGENOUS INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIFFUSE ATHEROSCLEROSIS

U.V. Shukin, A.N. Vachev, V.A. D'yachkov, E.I. Seleznev, E.A. Medvedeva, E.A. Pikatova, M.S. Mikhailov

Summary

Studied were two groups of patients in which operations on the aorta and its branches were planned. The first group of patients received standard therapy with nitrates, antiaggregants, ACE-inhibitors. The second group of patients in addition to standard therapy received 60 mg of atorvastatin daily for 10-12 days. In the blood serum and in the red blood cells the indices of the antioxidative system and of the malonic dialdehyde were determined. Using enzyme immunodetection the level of C-reactive protein and interleukin 6 was acquired. Established was the fact that atorvastatin administered in an intensive short-course regime inhibits the processes of oxidative stress and endogenous inflammation, which makes it possible to recommend its usage for preparation of patients with diffuse atherosclerosis for surgery on the aorta and its branches.