

УДК 615.036.16.12-008

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДТРАНСПОРТНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СТАТИНАМИ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Грибовская И.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Курск, Россия

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место среди причин смертности во всем мире. Лечение атеросклероза, как основного этиологического фактора развития ИБС, основывается на диетотерапии фармакологической коррекции гиперлипидемии статинами. Но даже при использовании статинов 4 поколения достижение целевого уровня ХС ЛНП возможно у 70% пролеченных больных, что обуславливает необходимость персонализированного подхода к лечению таких пациентов. Принимая во внимание, мультифакториальность ИБС, нельзя не оценить вклад воспалительных факторов (цитокинов) в патогенез атеросклероза и эффективность лечения. Нами изучено влияние генов цитокинов на лекарственный ответ при приеме розувастатина 10 мг/сут. при оценке вклада генетического полиморфизма в прогрессирование атеросклероза и эффективность лечения был сформулирован алгоритм дозирования розувастатина у больных ИБС с учетом персонализированного подхода. У носителей генотипов *-174GG* по полиморфизму *-174G>C* гена *IL-6* и *-511CT* по полиморфизму *-511C>T* гена *IL-1 β* рациональнее использовать дозу розувастатина 20мг/сут.

Ключевые слова: интерлейкины, воспаление, статины, ИБС.

FEATURES CORRECTION LIPIDTRANSPORTNYH DISORDERS IN PATIENTS WITH CHD IN CONDITIONS ACUTE VIRAL INFECTION OF STATINS BASED ON THE GENETIC POLIMORHISMS OF GENES INTERLEUKINS

Gribovskaya I.A.

Federal State Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

Kursk, Russia

Diseases of the cardiovascular system is the leading cause of death worldwide. Treatment of atherosclerosis is the main etiological factor for coronary heart disease, diet therapy is based on the pharmacological correction of hyperlipidemia with statins. But even with the use of statins for 4 generations to achieve the target level of LDL cholesterol is possible in 70% of treated patients, which calls for a personalized approach to treatment of these patients. Whereas multifactorialnot coronary artery disease, it is necessary to evaluate the contribution of inflammatory factors (cytokines) in the pathogenesis of atherosclerosis and treatment efficacy. We studied the effect of cytokine genes on drug response when receiving rosuvastatin 10 mg / day. in assessing the contribution of genetic polymorphism in atherosclerosis progression and treatment efficacy of rosuvastatin dosing algorithm was formulated in patients with coronary artery disease have given a personalized approach. Carriers *-174GG* genotype polymorphism *-174G> C* gene *IL-6* and *-511CT* polymorphism *-511C> T* gene *IL-1.beta* better use dose of rosuvastatin is 20 mg / day.

Keywords: interleukins, inflammation, statins, coronary heart disease.

Болезни ССС являются ведущими в структуре смертности в развитых странах. Ключевое место среди них занимает ИБС [4, 5].

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, уровень смертности от ИБС остается достаточно высоким, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к ведению больных [1, 2, 5]. В настоящее время лечение связано с

использованием препаратов, которые улучшают прогноз, предупреждают развитие инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и сердечной недостаточности. Основным методом лечения является фармакотерапия, но ее эффект не достаточен [4]. Необходима реорганизация профилактики ИБС на популяционном уровне, особенно среди молодых, клинически здоровых лиц [5].

Являясь мультифакториальным заболеванием, ИБС, связана с генетическими и факторами окружающей среды. Одним из основных этиологических моментов считается воспаление [1, 6]. Уровень интерлейкинов, участвующих в патогенезе атеросклероза, меняется в зависимости от ФК стенокардии и прогрессирования ХСН, что служит прогностическим фактором для дестабилизации течения атеросклероза и ИБС [3, 7].

Интересным является изучение течения стенокардии при наличии сопутствующей патологии, способствующей развитию воспалительного процесса. В качестве сопутствующего заболевания в нашем исследовании изучена острая респираторная вирусная инфекция. Прогрессирование течения ишемической болезни связано с активацией хронического воспаления, проявляющегося изменением уровня провоспалительных цитокинов [8]. Дестабилизация течения ИБС требует изменения подхода к фармакологической коррекции ГЛП с учетом наличия отягощающего фона. Решением этой задачи является персонализированный подход к лечению больных с проведением медико-генетических исследований для определения индивидуальной чувствительности больных к терапии еще до ее начала. Это даст возможность прогнозировать эффективность фармакологической коррекции ГЛП, выражающейся в достижении целевого ХС ЛНП [2].

Цель исследования - оценить влияние полиморфизма ценов цитокинов на фармакологическую коррекцию ГХС у больных ИБС при наличии сопутствующей патологии (ОРВИ).

Задачи:

- 1) изучить выраженность гипополидемического эффекта у больных ИБС, чувствительных к монотерапии статинами (розувастатин 10мг/сут) в сравнении с больными с полиморбидной патологией (острой респираторной вирусной инфекцией)
- 2) выявить ассоциации полиморфизмов провоспалительных цитокинов -511С>Т гена IL-1 β и -174G>С гена IL-6 с развитием ИБС в условиях сопутствующей ОРВИ
- 3) разработать рекомендации по оптимизации фармакологической коррекции ГСХ у больных ИБС в условиях гипополидемической монотерапии с учетом генетических особенностей

Материалы и методы исследования.

Всего было обследовано 170 больных ИБС, из них 120 пациентов с сопутствующей острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и 50 пациентов без ОРВИ, находившихся на госпитализации в ОБУЗ «Областная клиническая инфекционная больница имени Н.А. Семашко» и в кардиологическом отделении ОБУЗ «Курская городская больница № 1 имени Н.С. Короткова». В основную группу включены: мужчины со стенокардией напряжения I-II ФК (пациенты очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений с уровнем ХС от 4,0 до 6,5 ммоль/л, ХС ЛНП от 1,8 до 4,0 ммоль/л) и сопутствующей респираторной вирусной инфекцией. Группу контроля составили больные ИБС без признаков ОРВИ. Для фармакологической коррекции гиперлипотеидемии (ГЛП) при отсутствии противопоказаний к терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы использовались статины 4 поколения. Критерии исключения: отказ пациента от проводимого лечения, наличие сопутствующей патологии, фармакологическая коррекция которой может повлиять на липидный профиль, такие как трепетание предсердий, пороки сердца, недостаточность кровообращения выше II А стадии, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV ФК и др., индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов и побочные эффекты от проводимой терапии [1].

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак, не ранее чем через 12-14 часов после последнего приема пищи [3]. Определение ХС, ЛВП, ЛНП, С-РБ проводили ферментативным колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор Е» наборами «Analyticon» [4].

Концентрацию интерлейкинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью анализатора «Текан» наборами фирмы ЗАО «Вектор Бест» [3].

Выделение геномной ДНК осуществлялось из венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции [2]. Генотипирование полиморфизмов *IL-1 β* -511C>T (*rs16944*), -174G>C (*rs1800795*) гена *IL-6* проведено ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов для дискриминации аллелей на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США) [6]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ: Statistica 10 [6].

Для оценки соответствия распределения генотипов исследуемого полиморфизма ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределения генотипов и частот аллелей в выборках больных и здоровых лиц использовали критерий χ^2 [7].

Результаты.

Фармакологическая коррекция ГЛП осуществлялась в двух группах больных розувастатином 10 мг/сут. [2] в течение 12-ти недель с контролем достижения ХС ЛНП на 1-й, 4-й и 12-й неделях.

Данные о степени выраженности гиполипидемического эффекта у пациентов, страдающих ИБС, включенных в исследование, свидетельствующие о результатах недостаточного фармакологического эффекта в достижении целевого уровня вследствие отсутствия персонализированного подхода к гиполипидемической коррекции, представлены в таб. 1.

Таблица № 1

Особенности фармакологической коррекции ГЛП у больных ИБС с учетом наличия острой инфекционной сопутствующей патологии

	Уровень показателей липидного обмена (ммоль/л) (M±m)					
	1-я точка(1-я неделя)		3-я точка(4-я неделя)		6-я точка(12-я неделя)	
	ХС	ХС ЛНП	ХС	ХС ЛНП	ХС	ХС ЛНП
м	6,25±0,066	3,36±0,106	6,1±0,05	3,2±0,1	5,92±0,02*	3,04±0,13*

p* < 0,05 - различия показателей достоверны по отношению к исходным данным

Проанализировав данные липидного спектра по степени достижения целевого ХС ЛНП, получено статистически значимое динамическое снижение основных параметров липидограммы (ХС и ХС ЛНП) (p < 0,05) на 12-й неделе наблюдения.

Таблица № 2

Особенности фармакологической коррекции ГЛП у больных ИБС без острой инфекционной сопутствующей патологии

	Уровень показателей липидного обмена (ммоль/л) (M±m)					
	1-я точка(1-я неделя)		3-я точка(4-я неделя)		6-я точка(12-я неделя)	
	ХС	ХС ЛНП	ХС	ХС ЛНП	ХС	ХС ЛНП
м	5,45±0,079	1,99±0,71	5,39±0,05	2±0,05	3,98±0,016*	1,83±0,015*

p* < 0,05 - различия показателей достоверны по отношению к исходным данным

Среди больных ИБС без проявлений острого респираторного заболевания к концу наблюдения (12-я неделя) критерием фармакологической эффективности розувастатина 10 мг/сут. стало снижение ХС и ХС ЛНП, имеющее статистически значимую достоверность (p < 0,05). В тоже время, показатели липидного спектра были относительно стабильными, т. к. больные ИБС на момент включения в исследование в качестве гиполипидемической терапии

получали статины IV поколения, в ходе нашего наблюдения проводилась только титрация дозы в зависимости от достижения целевого ХС ЛНП на фоне 12-ти недельной коррекции ГЛП.

Так среди больных ИБС при фармакологической коррекции критерием проявления гиполипидемического эффекта стало достижение целевого ХС ЛНП у 96,6% больных.

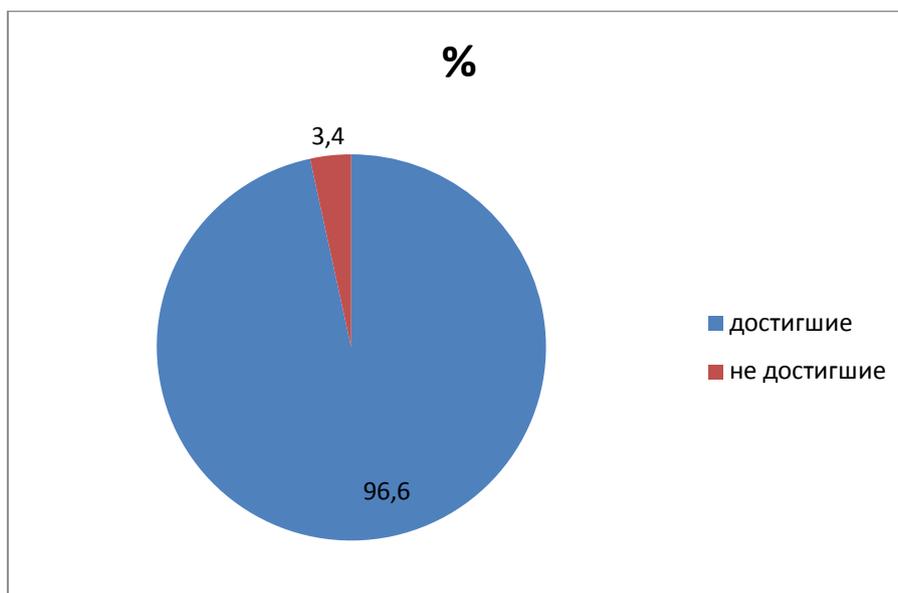


Рис. 1. Распределение больных ИБС, достигших целевого ХС ЛНП.

Уровень цитокинов в сыворотке крови определялся у больных при госпитализации в инфекционный стационар (в момент заболевания вирусной инфекцией) и далее на всех последующих визитах при динамическом наблюдении. Достоверных различий у больных по гендерным, возрастным особенностям и типу ГХС выявлено не было, поэтому характеристика уровня цитокинов дается для больных исследуемых групп по нозологическим единицам.

Таблица № 3

Динамика уровня цитокинов у больных ИБС с ОРВИ и без ОРВИ на фоне монотерапии розувастатином.

	Цитокины (пг/мл)	2г	3г	4г	6г
ОРВИ и ИБС	<i>IL-1β</i>	33,1±0,17	29,7±0,03	20,4±0,3	16,8±0,05*
	<i>IL-6</i>	29,4±0,05	23,3±0,1	18,6±0,02	14,8±0,11*
ИБС	<i>IL-1β</i>	13,3±0,057	14,1±0,07	13,9±0,1	14±0,12

	<i>IL-6</i>	14,3±0,2	14,1±0,04	13,8±0,001	13,1±0,06
--	-------------	----------	-----------	------------	-----------

$p^* < 0,05$ - различия показателей достоверны по отношению к исходным данным

У больных наблюдалось повышение провоспалительных (*IL-1 β* и *IL-6*) и снижение противовоспалительных (*IL-4* и *IL-10*) цитокинов в остром периоде инфекционного процесса.

При динамическом наблюдении за цитокиновым статусом больных с вирусной инфекцией было отмечено снижение провоспалительных цитокинов на фоне повышения противовоспалительных, что служит предиктором активации хронического воспаления с дестабилизацией течения атеросклероза. Рисунок демонстрирует вариацию показателей интерлейкинов при 12-ти недельной терапии больных ИБС, заболевших ОРВИ в условиях фармакологической коррекции ГЛП фармакологической коррекции ГХС розувастатином 10 мг/сут.

У больных ИБС без проявлений острой вирусной инфекции уровень цитокинов оставался стабильным на всех этапах исследования, сохранялась тенденция к повышенному уровню противовоспалительных и низкому уровню провоспалительных цитокинов [1]. Цитокиновый профиль в условиях фармакологической коррекции ГХС статинами IV поколения и противовирусными препаратами характеризовался высокими уровнями *IL-4* и *IL-10* по сравнению с провоспалительными цитокинами, что обусловлено механизмами компенсации для поддержания равновесия, характерными, именно, для 1-2 ФК стенокардии напряжения. Это объясняется балансом про- и противовоспалительных факторов для поддержания стабильности в атеросклеротической бляшке; и предупреждения ее деструкции.

Таблица 3.

Уровень цитокинов и показатели липидного обмена у носителей генотипов полиморфизмов

IL-1 β -511C>T (M±SD).

	<i>IL-1</i>	ОХ	ТГ	ЛВП	ЛНП	СРБ
-511CC	6,25 ± 4,06	4,77±0,89	2,34±0,87	0,81±0,2	2,53±0,86	5,02±2,45
-511CT	6,97 ± 3,94	4,85±0,97	2,39±0,85	0,78±0,17	2,54±0,84	4,94±2,38
-511TT	6,72 ± 3,97	4,99±0,85	2,07±0,99	0,92±0,18	2,51±0,89	6,04±3,83
p^*	0,66	0,41	0,45	0,03	0,99	0,34

Установлено влияние полиморфизма *-511C>T* гена *IL-1 β* на уровень ХС ЛВП у больных ИБС. Так, у носителей гетерозиготного генотипа *-511CT* отмечены наиболее низкие значения ЛВП. Известно, что носительство генотипа *-511CT* в промоторе гена *IL-1 β* сопряжено с избыточной продукцией цитокина [1, 2]. Следовательно, провоспалительный эффект генотипа

-511CT каким-то образом сопряжен со снижением концентрации ЛВП у больных с ИБС, страдающих ОРЗ.

Таблица 4.

Уровень цитокинов и показатели липидного обмена у носителей генотипов полиморфизмов *IL-6 -174G>C* (M±SD).

	IL-1	ОХ	ТГ	ЛВП	ЛНП	СРБ
-174GG	7,34 ± 3,86	4,68±0,82	2,16±0,85	0,83±0,17	2,51±0,76	5,57±2,81
-174GC	6,81 ± 3,83	4,82±1,01	2,28±0,89	0,82±0,2	2,51±0,82	4,94±2,65
-174CC	5,98 ± 4,23	4,78±0,88	2,48±0,88	0,78±0,19	2,61±0,94	4,89±2,47
p*	0,37	0,81	0,36	0,58	0,84	0,53

У носителей аллеля GG по генотипу *-174GG IL-6* получено повышение продукции данного цитокина и выработки С-РБ, также выявлена прямая положительная корреляционная связь с уровнем ХС ЛНП. При исследовании влияния *IL-1* на содержание в сыворотке крови липидных фракций отмечалась слабая обратная корреляционная связь ($p<0,05$) между уровнем ХС и *IL-1*.

Обсуждение.

Интерлейкин-1 β , как один из наиболее активных провоспалительных цитокинов, способен модулировать цитотоксические свойства иммунокомпетентных клеток и, тем самым, усиливать воспалительный процесс, явления альтерации, деструкции и апоптоза [7]. По всей видимости, процессы биосинтеза ЛВП и выработки провоспалительного интерлейкина-1 у больных ИБС сопряжены и могут контролироваться влияниями ни сколько самих генов цитокинов, сколько генами, вовлеченными в молекулярные механизмы атеросклероза, плейотропные эффекты которых реализуются в поддержании воспалительного процесса в стенке артерий и снижении синтеза антиатерогенной фракции ХС ЛВП [2].

При изучении ассоциации полиморфизма *-511C>T (rs16944)* гена *IL-1 β* с развитием ИБС у больных вирусной инфекцией получено снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛНП при повышенном содержании противовоспалительных интерлейкинов (*IL-4* и *IL-10*) [6]. Данная особенность закономерна, так как противовоспалительные эффекты цитокинов связаны со снижением атерогенных показателей липидного обмена.

Выводы.

1) ОРВИ является предиктором осложнений течения ИБС, что проявилось повышением всех липидных фракций и снижением эффективности фармакологической коррекции гиперлипидемии

2) носительство генотипа *-511CT* по полиморфизму *-511C>T* гена *IL-1β* ассоциируется со сниженным уровнем ХС ЛВП у всех исследуемых больных, т.к. определяет большую предрасположенность к нарушению липидного обмена за счет высоких атерогенных фракций липид-транспортной системы и меньшую эффективность розувастатина 10 мг/сут.

3) увеличение дозы розувастатина способствует достижению целевого уровня ХС ЛНП у больных ИБС носителей генотипов *-174GG* по полиморфизму *-174G>C* гена *IL-6* и *-511CT* по полиморфизму *-511C>T* гена *IL-1β*.

Список литературы:

1. Грибовская И.А., Маль Г.С., Болдина Н.В., Удалова С.Н. Оценка сравнительной эффективности ингибиторов синтеза холестерина у больных ишемической болезнью сердца при дезадаптации сердечно-сосудистой системы в условиях воспаления и инфекции [Электронный ресурс] / И.А. Грибовская, Г.С. Маль, Н.В. Болдина, С.Н. Удалова // Современные проблемы науки и образования.- 2015.- №6.- Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23493>.

2. Зыков М.В. Использование биомаркеров-цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда: методические рекомендации для врачей-кардиологов / Зыков М.В. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н.-Кемерово, 2012. - 24 с.

3. Князева Л.А., Колесникова О.Е. Динамика уровня интерлейкина-1b и интерлейкина-4 у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии // Фундаментальные исследования. 2004. - № 2. - С.83.

4. Маль Г.С., Звягина М.В., Грибовская И.А. влияние генетических маркеров на эффективность гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперлипидемией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2013, - №10. - С.101.

5. Маль Г.С. Сравнительная эффективность длительной диетотерапии – фармакотерапии гиперлипидемий у больных ИБС // Клиническая медицина, 2004. - № 5. - С.63-66.

6. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

7. Серик, С. А. Про- и противовоспалительные цитокины у больных с ишемической болезнью сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности [Электронный ресурс] / С. А. Серик, С. В. Степанова, В. И. Волков // Украинский

кардиологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 18-21. – Режим доступа:
http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2004/4/serik.htm