

ОЦЕНКА СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ДЕЗАДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНФЕКЦИИ

¹Грибовская И.А., ¹Маль Г.С., ¹Болдина Н.В., Удалова С.Н.

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия (305004, Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: IrinaGribovskaya@mail.ru

В статье рассмотрены аспекты влияния полиморфизма гена белка-переносчика эфиров холестерина на эффективность гиполипидемической терапии. Крупномасштабные геномные исследования обнаружили более значимую корреляцию между полиморфизмами гена *CETP* и концентрацией ХС ЛВП, чем среди других локусов. Генотипирование *CETPTaq1B* (+279G>A) (rs708272) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени. Критерием эффективности гиполипидемической терапии являлось условие достижения целевых значений ХС ЛНП. Установлено влияние функционально значимого полиморфизма гена белка-переносчика эфиров холестерина на изменение показателей липидного обмена, что может косвенно указывать на вовлеченность данного гена в патогенез гиперлипидемий у обследованных нами больных ИБС. Розувастатин показал значительный гиполипидемический эффект в отношении всех исследованных показателей липидного обмена уже на 12 неделе лечения. Что касается, влияния острого инфекционного процесса на течение ИБС, нами выявлен факт дестабилизации атеросклеротической бляшки, обусловленный хроническим воспалением, имеющим место при атеросклерозе, что приводит к прогрессированию ишемии у данных пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, гиперлипидемия, белок-переносчик эфиров холестерина.

THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CHOLESTEROL SYNTHESIS INHIBITORS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WITH MALADJUSTMENT CARIOVASCULAR SYSTEM UNDER INFLAMMATION AND INFECTION

¹Gribovskaya I.A., ¹Mal G.S., ¹Boldina N.V., Udalova S.N.

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia (305004, Kursk, street K. Marx 3), e-mail: IrinaGribovskaya@mail.ru

The article deals aspects of the impact of gene polymorphism ester transfer - protein on the effectiveness of cholesterol lowering therapy. Large-scale genomic studies have found a significant correlation between gene polymorphism and CETP concentration of HDL than among other loci. Genotyping *CETPTaq1B* (+ 279G> A) (rs708272) was performed by PCR in real time. The criterion for the effectiveness of lipid-lowering therapy is a prerequisite for achieving the target values of LDL. The influence of functionally significant polymorphism ester transfer protein cholesterol by changing parameters of lipid metabolism, which may indirectly indicate the involvement of this gene in the pathogenesis of hyperlipidemia in the surveyed patients with CHD. Rosuvastatin showed a significant lipid-lowering effect in respect of all the studied parameters of lipid metabolism is already at 12 weeks of treatment. As for the effects of acute infection on the course of coronary artery disease, we have revealed the destabilization of atherosclerotic plaque caused by chronic inflammation, occurring in atherosclerosis, which leads to the progression of ischemia in these patients.

Keywords: coronary heart disease, inflammation, hyperlipidemia, ester transfer -protein cholesterol.

Основным белком, участвующим в метаболизме липидов и обеспечивающим обратный транспорт ХС, является белок-переносчик ЭХ — CETP. Функциональная активность CETP заключается в переносе ЭХ от ХС ЛВП к атерогенным ЛП (ХС ЛПП, ХС ЛОНП, ХС ЛНП), что ведет к снижению уровня ХС ЛВП. В то же время происходит обратный перенос ТГ в направлении от ХС ЛНП, ХС ЛОНП к ХС ЛВП [6].

СЕТР, как участник липидного обмена, обладает двойственной функцией и может проявлять как анти-, так и проатерогенные свойства. Во-первых, проатерогенные свойства СЕТР выражаются в снижении переноса ЭХ от ХС ЛВП к печеночному рецептору V1 (SR-V1) по прямому пути обратного транспорта холестерина, и в увеличении тока ЭХ через атерогенные ХС ЛОНП, ХС ЛПП и ХС ЛНП. Во-вторых, при постпрандиальной гипертриглицеридемии активируется перенос ТГ от ХС ЛОНП к ХС ЛВП, что ведет к образованию обогащенных ТГ ХС ЛВП с последующей редукцией их размера и интенсивной экскрецией почками [3]. Тем не менее, СЕТР может проявлять антиатерогенные свойства, т.к. содействует передачи ЭХ к печени через не прямой путь RST, осуществляемый преимущественно через активацию печеночного ХС ЛНП-рецептора. Направленность и степень влияния СЕТР на ЛО зависят не только от корригируемых факторов, таких как, например, концентрация свободных жирных кислот, образованных в результате гидролиза пищевых ТГ, но и генетически детерминированы.

Интересным фактором является поддержание местного воспаления в атеросклеротической бляшке с активацией клеток эндотелия и индукцией экспрессии молекул адгезии, протромботической активности эндотелия про- и противовоспалительными цитокинами.

Существуют предположения о влиянии активации системы интерлейкинов при развитии инфекционных процессов в организме на течение хронического воспаления в атеросклеротической бляшке [5]. Тем самым заслуживает внимания изучение влияния инфекционного заболевания на течение ишемической болезни сердца и приверженности к лечению.

Цель исследования- провести сравнительную оценку эффективности гиполипидемической коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами синтеза холестерина (розувастатин в дозе 10мг/сут) у больных ИБС с атерогенной гиперлипидемией в сочетании с острым инфекционным заболеванием с учетом фармакогенетических принципов

Материалы и методы. Под наблюдение взято 60 пациентов, находящихся на госпитализации в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больнице имени Н.А. Семашко» и в кардиологическом отделении ОБУЗ «Курская городская больница № 1 имени Н.С. Короткова».

Основная группа, включающая 35 человек – это больные ИБС в сочетании с вирусной инфекцией. Контрольная группа представлена 25 пациентами, страдающими ИБС, без вирусной инфекции. В исследование были включены мужчины (средний возраст- 55±1.4лет). Из факторов риска было зарегистрировано: курение — у 22 больных(62%), малоподвижный образ жизни - у 10 больных (28%). Критерии включения в основную группу составили: мужской пол, возраст от 41 до 60 лет, ранее не получавшие статины или

превращение в лечение, наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов, отказ пациента от проводимого лечения, пороки сердца, трепетание предсердий [1].

Наблюдение за клиническим и биохимическим статусом проводилось в клиниках после госпитализации в инфекционный стационар с проявлениями вирусной инфекции и кардиологическое отделение - с дестабилизацией течения ИБС.

Всем пациентам проводилась фармакологическая коррекция розувастатином в дозе 10мг/сутки [2] в течение 24-х недель с контролем параметров липидного обмена (ЛО) в момент включения и далее на 2, 4, 12 и 24 неделях (1, 2, 3, 4 и 5 точки исследования соответственно). Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак, не ранее чем через 12-14 часов после последнего приема пищи. Содержание ОХ, ТГ в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием диагностических наборов фирмы «Ольвекс-диагностикум», Россия г. С-Петербург биохимическим анализатором РОКИ («Ольвекс-диагностикум», Россия г. С-Петербург). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) оценивали тем же методом после предварительного осаждения хиломикрон, ХС ЛОНП и ХС ЛНП при добавлении к образцу фосфорновольфрамной кислоты и Mg. Содержание ХЛ ЛПН определяли расчетным путем по формулам Фридвальда, уровень ХЛ не связанного с ХС ЛВП и атерогенный индекс (АИ) вычисляли по общепринятым стандартным формулам. [3]. Выделение геномной ДНК осуществлялось из венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов *СЕТР*Taq1B (+279G>A) (rs708272) 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) [7].

Влияние генотипов на уровень липидов в каждой точке исследования оценивалось критерием Манна-Уитни. Уровень значимости при проверке всех статистических гипотез $p < 0.05$ (доверительная вероятность > 0.95). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2013 Statistica v 10 (StatSoft Inc., США) [3].

Результаты исследования и их обсуждение.

В таблице 1 представлены данные динамического наблюдения, характеризующие изменения липидных фракций в остром периоде инфекционного заболевания в течение 24-х недель в сравнении с начальным уровнем исследуемых параметров. В момент заболевания ОРВИ наблюдается статистически значимое повышение ХС ЛНП и снижение ХС ЛВП при постоянном приеме розувастатина в дозе 10 мг в сутки, тем самым свидетельствуя об его неэффективности при сопутствующем инфекционном процессе. К 24 неделе наблюдения за

инфекционными больными зафиксировано выраженное снижение уровня ОХ, ХС ЛПН на фоне повышения уровня ХС ЛВП, доказывающее наличие гиполипидемического эффекта при использовании данного препарата для лечения пациентов с атерогенными гиперлипидемиями на фоне ОРВИ.

Таблица 1

Значения субфракционного спектра липидов у больных с полиморбидной патологией (ИБС и ОРВИ) (N35)

Показатели субфракционного спектра (ммоль/л)	1 день	2 недели	4 недели	12 недель	24 недели
	1 точка	2 точка	3 точка	4 точка	5 точка
ХС ЛНП	3.65±0.12	3.5±0.10	3.2±0.04	3.01±0.13	2.87±0.2*
ХС ЛВП	1.25 ±0.07	1.45±0.2	1.6± 0.01	1.8 ±0.03	2.0±0.23*
ОХС	4.5 ±0.1	4.5 ±0.07	4.4 ±0.03	4.22 ±0.05	4.0±0.26 *

*- ($P<0.01$) статистически значимые различия в показателях липидного обмена на каждом этапе лечения

Таблица 2 демонстрирует динамику липидного спектра у пациентов контрольной группы (ИБС с гиперлипидемией без ОРВИ). Анализ результатов показал у пациентов без сопутствующего инфекционного процесса возможность получения статистически достоверного гипохолестеринемического эффекта ($p<0,05$) при фармакологической коррекции розувастатином в дозе 10 мг в сутки.

Таблица 2

Значения субфракционного спектра липидов у больных ИБС (N25)

Показатели субфракционного спектра (ммоль/л)	1 день	2 недели	4 недели	12 недель	24 недели
	1 точка	2 точка	3 точка	4 точка	5 точка
ХС ЛНП	3.37±0.1	3.35±0.1	3.32±0.01	3.1±0.02	2.68±0.1 *
ХС ЛВП	1.41±0.14	1.59 ±0.21	1.73 ±0.4	1.96±0.01	2.32±0.4 *
ОХС	4.1±0.1	3.8±0.10	3.57±0.01	3.4±0.1	3.35±0.22 *

*- ($P<0.05$) статистически значимые различия в показателях липидного обмена на каждом этапе лечения

Затем нами проведена оценка влияния частого полиморфизма гена белка-переносчика ЭХ (*СЕТР*) - одного из ключевых ферментов в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, на эффективность лечения больных розувастатином. В таблице 3 представлены данные по оценке связи генотипов *СЕТР* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС с атерогенными ГЛП. Так, на фоне гиполипидемической терапии розувастатином у гомозигот +279АА у всех обследованных пациентов достигнуты целевые уровни холестерина, что выражается в

преобладании ХС ЛВП уже на 2 неделе и в течение всего периода исследования сравнительно с носителями других генотипов. Достоверных различий в динамике изменений липидного спектра у носителей аллеля +279AA у больных с вирусной инфекцией не было выявлено. Полученные результаты сопоставимы с данными генотипами среди больных.

Таблица 3

Влияние *SETP* генотипов на динамику показателя ХС ЛВП по сравнению с исходным значением к 24 неделе лечения розувастатином 10мг/сут у больных ИБС (N25) и в условиях полиморбидной патологии (N35)

N	Δ % ХС ЛВП		
	генотипы	сроки наблюдения	
		2 недели	24 недели
35	+ 279AA <i>P</i> ^a	10,5	26*
	+279GG/GA <i>P</i> ^a	9,0	15,2*
25	+ 279AA <i>P</i> ^a	9,1	27,3*
	+279GG/GA <i>P</i> ^a	10,2	16,7*

^a – *P*-уровень критерия Манна-Уитни при сравнении показателей липидного обмена между генотипами *SETP* на каждом этапе лечения ($P < 0.01$), * - статистически значимые различия в показателях липидного обмена между генотипами *SETP* на каждом этапе лечения.

Выводы

У больных ИБС была обнаружена приверженность к монотерапии розувастатином 10мг/сут; тогда как в условиях острого инфекционного процесса ответ на гипополипидемическую терапию менее выражен.

Носительство генотипа +279AA по полиморфизму *SETPTaq1B* ассоциировано с большей эффективностью розувастатина 10 мг/сут по сравнению с носителями генотипов +279GG и GA.

В условиях острого инфекционного процесса носительство данных генотипов не определяет различий в выраженности достижения целевых уровней липидного спектра.

Нами установлено влияние функционально значимого полиморфизма гена белка-переносчика ЭХ на изменение показателей липидного обмена, что может косвенно указывать на вовлеченность данного гена в патогенез гиперлипидемий у обследованных нами больных ИБС.

Список литературы

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Профилактическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 9–19. – Библиогр: С. 18–19.
2. Жилыева Ю.А. Состояние параметров перекисного окисления липидов крови и эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца на фоне

терапии дженерическими статинами// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2013. — № 4. — С. 68-75.

3.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. 101-102.

4.Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Тер арх 2014. (1),4:78-82

5.Салахова Г.М. Клинико- диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления при ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук.–Челябинск., 2010. 25

6. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk / D.C. Goff et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. Vol. 63, № 25. – P. 2935–2959.

7. Chapman M.J. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and and cholesteryl ester transfer protein inhibitors // Eur. Heart J. – 2010. Vol. 31, № 4. – P. 149-164.

Рецензенты:

Яцун С.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Курский государственный университет» Минобрнауки РФ, г. Курск;

Мульчинская Е.Н., д.м.н., ОБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,г. Курск.